

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. G. A. Martin

BEEINFLUSSUNG DER NIERENFUNKTION DURCH DIE
INFUSIONSUROGRAPHIE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

ERWIN KÖTHE
aus Sundhausen

Marburg 1974

Druck: Görlich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. G. A. Martin

BEEINFLUSSUNG DER NIERENFUNKTION DURCH DIE
INFUSIONSUROGRAPHIE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

ERWIN KÖTHE

aus Sundhausen

Marburg 1974

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Angenommen von dem Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 10.5.1974

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. G. Baltzer

Correferent: Prof. Dr. H. Kuni

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552319_0071

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
1. Entwicklung der Infusionsurographie	1
2. Beeinflussung der Nierenfunktion durch Kontrastmittel zur Urographie - Litera- turübersicht	2
3. Chrom-EDTA-Komplex- ⁵¹ Cr-Clearance im abfallenden Blutspiegel	5
B. PATIENTEN	13
C. UNTERSUCHUNGSGANG UND METHODIK	17
D. ERGEBNISSE	21
1. ⁵¹ Cr-EDTA-Clearance vor und nach Infu- sionsurographie	21
2. Clearance des endogenen Kreatinins vor und nach Infusionsurographie	30
3. Serumkreatinin und Serumharnstoff vor und nach Infusionsurographie	33
4. Serumosmolalität vor und nach Infusions- urographie	33
5. Beeinflussung des Hämatokrits durch die Kontrastmittelinfusion	38
E. DISKUSSION	42
1. Pharmakokinetik der nierengängigen Kon- trastmittel	42
2. Nebenwirkungen nierengängiger Kontrast- mittel. Literatur - eigene Befunde	58

3. Mögliche Ursachen der Reduktion der Nierenfunktion nach Infusionsurographie	69
a) Fehlbefund durch die angewandte Clearancemethode	70
b) Volumenverlust durch die diuretische Wirkung des Kontrastmittels	70
c) Anstieg der Plasmaosmolalität nach Verabreichung des Kontrastmittels	72
d) Direkte Wirkung des Kontrastmittels auf die Nierenfunktion	73
F. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG	77
G. LITERATURVERZEICHNIS	78

Anerkennung

Lebenslauf

Akademische Lehrer

A. EINLEITUNG

Die röntgenologische Darstellung der Nieren und der ableitenden Harnwege nach intravenöser Applikation jodhaltiger Kontrastmittel ist eine der häufigsten Kontrastmitteluntersuchungen in der Medizin überhaupt. Während die zunächst verwendeten Kontrastmittel mit einer gewissen Zahl unerwünschter Nebenwirkungen belastet war (PENDERGRASS et al. 1955, PENDERGRASS et al. 1958), wurde die weite Verbreitung dieser Untersuchungsmethode schließlich ermöglicht durch die Einführung der mit wenig Nebenwirkungen belasteten trijodierten Kontrastmittel nach dem zweiten Weltkriege. Eingeleitet wurde diese Entwicklung 1952 mit der Synthese des Azetrizoids durch WALLINGFORD. LANG-ECKER und Mitarbeiter (1954) und LARSEN und Mitarbeiter (1956) synthetisierten dann etwa zur gleichen Zeit das Diatrizoat. 1963 wurde schließlich das Iothalamat durch HOEY und Mitarbeiter eingeführt.

1. Entwicklung der Infusionsurographie

Der Synthese trijodierter Kontrastmittel folgte in der Weltliteratur eine Fülle von Publikationen über modifizierte intravenöse Urographien (ALBERT 1967, BARKE 1970, BEALES et al. 1969, BISHOP et al. 1964, BÜCHELER 1966, CATTEL et al. 1967, DURÉ-SMITH 1966, DURÉ-SMITH 1970, FRIEDENBERG et al. 1964, FULTON et al. 1969,

LENTZEN et al. 1971, MARX et al. 1969, PEARSON et al. 1971, SCHREIBER et al. 1966, SCHWARTZ et al. 1963, SIGGERS 1961, SQUIRE et al. 1959, VOEGELI et al. 1970). Dabei zeichnete sich ein deutlicher Trend zur Anwendung größerer Kontrastmittelmengen ab, wie aus der Übersichtstabelle 1 deutlich zu ersehen ist. Seit 1964 erfolgt die Applikation großer Kontrastmittelmengen mit zunehmender Häufigkeit als sogenannte Infusionsurographie (BECKER 1966, BLOOMFIELD 1966, CALAFATI et al. 1960, HARRIS et al. 1964, SCHENCKER 1964, SCHENCKER 1966, SCHIMMERL 1966, SCHMIEDT 1966, SCHWAMBORN et al. 1965, SCOTT 1968, SENDEL 1965, WENDTH 1965, WHITESEL et al. 1964, WINCHELL et al. 1964). Inzwischen liegt über Indikation, Technik und Ergebnisse der Infusionsurographie eine umfangreiche Literatur vor. Dabei hat sich mit der Zeit eine allgemein gültige Indikation und Technik der urographischen Methoden herausgeschält (DOMBROWSKI et al. 1971).

2. Beeinflussung der Nierenfunktion durch Kontrastmittel zur Urographie - Literaturübersicht

Die Anfangszeit der intravenösen urographischen Untersuchungsmethoden in den zwanziger Jahren war durch hohe Komplikationsraten belastet. Erst die Einführung dijdierter Pyridinverbindungen durch BINZ und RÄTH (1928) machte die intravenöse Urographie zu einer vertretbaren diagno-

Tab. 1: Literaturangaben über Kontrastmitteldosen zum konventionellen Urogramm.

Autoren	Jahr	Kontrastmittel	Dosis in ml
SQUIRE	1959	Hypaque 50 %	30
SIGGERS	1961	Hypaque 50 %	30
SCHWARTZ et al.	1963	Hypaque 50 %	60
BISHOP et al.	1964	Hypaque M 90 %	50
FRIEDENBERG et al.	1964	Hypaque 50 %	100
DURÉ-SMITH	1966	Renografin 60 %	22
		Urografen 76 %	22
REISNER et al.	1966	Urografen 60 %	80
SCHREIBER et al.	1966	Hypaque M 75 %	50
ALBERT	1967	Visotrast 370	30
CATTEL et al.	1967	Hypaque 45 %	20 - 120
BEALES et al.	1969	Urovison 58 %	77
		Conray 70 %	60
FULTON et al.	1969	Hypaque M 90 %	50 - 100
MARX et al.	1969	Visotrast 370	40
VOGELI et al.	1970	Urografen 76 %	80
PEARSON et al.	1971	Conray 420	40
		Conray 280	60

stischen Untersuchungsmethode. PENDERGRASS et al. legten 1955 und 1958 erstmalig eine umfassende Untersuchung über Nebenwirkungen und Todesfälle bei urographischen Untersuchungen vor, die den Zeitraum von 1942 bis 1958 umfaßte. Neuere Zusammenstellungen stammen von BARKE 1964, COLEMAN et al. 1964 und FISCHER 1970.

Neben diesen großen Übersichtsarbeiten und einer Anzahl von Publikationen mit kleinerem Patientengut über allgemeine Kontrastmittelnebenwirkungen existieren relativ wenige Arbeiten, die mit subtilen Untersuchungstechniken zur Frage der Beeinflussung der Nierenfunktion durch die Infusionsurographie Stellung nehmen. Viele Autoren kommen nur summarisch zu der Feststellung, die großen Kontrastmittelmengen beeinflußten die Nierenfunktion nicht (BARTLEY et al. 1968, BECKER 1966, BISHOP et al. 1964, BLOOMFIELD 1966, GEBERT et al. 1967, GOTZE 1968, HANSCHKE et al. 1969, HERMS et al. 1967, KLUMAIR et al. 1970, LINDHEIMER 1968, NAGEL 1966, NEAL et al. 1965, SCHEITHAUER 1968, SCHENCKER 1964, SCHENCKER 1966, SCHIMMERL 1966, TESKE et al. 1969, TÖLLE 1968, TRUSS et al. 1967, WENDTH 1965, WHITESEL et al. 1964).

Andere Autoren gehen bei ihren Aussagen über die Kontrastmittelwirkung auf die Nierenfunktion von Parametern wie Serumkreatinin, Serumharnstoff und 24-Stunden-Kreatininclearance aus, wobei in den meisten Fällen keine Funktionsbeeinträchtigung gesehen wurde (BARTLEY et al. 1969,

DAVIDSON et al. 1970, FULTON et al. 1969, GUP et al. 1966, MULLADY et al. 1964, SCHWARTZ et al. 1963, WITT et al. 1966). BANDHAUER und Mitarbeiter (1968) fanden bei isotopennephrographischen Untersuchungen vor und nach Infusionsurographie bei nierenkranken und einem Großteil nierengesunder Patienten einen passageren, durch die Kontrastmittelinfusion verursachten Belastungseffekt. Nur wenige Autoren sind der Frage der Beeinflussung der Nierenfunktion durch Kontrastmittel mittels Inulin- und PAH-Clearance-Untersuchungen nachgegangen (BAHLMANN 1970, BAHLMANN et al. 1973, McCHESNEY et al. 1957, EGGERT 1968, KLEIN et al. 1967, LÉLEK 1971a). Für die geringe Anzahl dieser Arbeiten ist wahrscheinlich der notwendige große Aufwand solcher Untersuchungsmethoden mit verantwortlich. Es erschien deswegen sinnvoll, die Auswirkung der Infusionsurographie auf die Nierenfunktion mit Hilfe einer methodisch einfachen Clearancemethode erneut zu untersuchen. Es handelt sich dabei um die von KUNI und GRAUL (1967b) in Deutschland eingeführte Clearance-Untersuchung mit ^{51}Cr -EDTA im abfallenden Blutspiegel.

3. Chrom-EDTA-Komplex- ^{51}Cr -Clearance im abfallenden Blutspiegel

Die klassische Inulinclearance ist wegen des notwendigen Blasenkatheterismus eine erhebliche Belästigung für den

Patienten. Aus diesem Grunde wurde nach neuen Substanzen für die Clearancebestimmung gesucht. Die Einführung isotonenmarkierter Substanzen eröffnete Möglichkeiten, derartige Untersuchungen zu vereinfachen (HEATH et al. 1968, KUNI et al. 1966, KUNI et al. 1967a, STACY et al. 1966, UTHGENANNT et al. 1968). Eine Reihe von Autoren übernahm zunächst das technische Vorgehen der klassischen Inulin-clearance (Dauerinfusion, Blasenkatheter) und sah den Vorteil der Isotopensubstanzen in der gegenüber der chemischen Bestimmung des Inulins einfachen und schnellen Aktivitätsmessung (EIDE 1970, ERD et al. 1969, FAVRE et al. 1968, HEATH et al. 1968, SPECK 1969, STACY et al. 1966, UTHGENANNT et al. 1968, VORBURGER et al. 1969). Man war jedoch bestrebt, neben der Vereinfachung der Auswertung auch den technischen Untersuchungsablauf einfacher zu gestalten (KUNI et al. 1967b, OBERHAUSEN 1969). Dabei wurden zwei Verfahren entwickelt:

1. Die Bestimmung der Clearance mit dem Ganzkörperzähler.
2. Die Slope-Clearance (Synonyme: Clearance im abfallenden Blutspiegel, single injection technique).

Für die Ganzkörperclearance sind inzwischen gute Korrelationen mit den klassischen Clearancemethoden gefunden worden (MAY et al. (1971, OBERHAUSEN 1969, OBERHAUSEN 1972, PIXBERG et al. 1971). Die einfache, routinemäßige Anwendung ist jedoch durch die Notwendigkeit einer um-

fangreichen, speziellen Meßapparatur eng begrenzt. Der apparative Aufwand für eine Slope-Clearance ist dagegen geringer.

Für eine Slope-Clearance ist eine Substanz erforderlich, die sich schnell mit dem Extravasalraum durchmischt (DONATH 1971, KUNI et al. 1966, KUNI et al. 1967a und b, STACY et al. 1966). Der Chrom-EDTA-Komplex- ^{51}Cr kommt dieser Forderung weitgehend nach. In Simultanbestimmungen der ^{51}Cr -EDTA-Clearance im Slope und im Steady state und anderen Clearancemethoden konnten inzwischen gute Übereinstimmungen gezeigt werden (Tab. 2).

Das Isotop ^{51}Cr ist ein γ -Strahler und wird für Clearanceuntersuchungen in Form des Natriumsalzes des Chrom-III-Komplexes der Äthylendiamintetraessigsäure verwendet (Abb. 1). Die Industrie liefert die Substanz in einer injektionsfertigen Lösung, die nach Angaben des Industrieprospektes ^{*)} folgende Charakteristika hat:

1. Isotonische, pyrogenfreie und sterile Lösung.

2. pH-Wert 6,5.

3. Spezifische Aktivität: 40 mCi ^{51}Cr /mg Cr.

4. Konzentration: 1 mCi ^{51}Cr /ml

8.5 mg NaCl/ml

Na_2EDTA : m/200 = 1.5 mg EDTA/ml

25 μg Chrom/ml

^{*)} Farbwerke Hoechst

Tab. 2: Simultanbestimmungen der ^{51}Cr -EDTA-Clearance im Steady state (A) und im Slope (B) mit anderen Clearancemethoden. Aufstellung der Korrelationskoeffizienten (r) und der Anzahl der Versuche (n).

A.

Autor	Jahr	Klassische Inulinclearance
STACY et al.	1966	$r = 0.95$ (n = 41)
FAVRE et al.	1968	$r = 0.99$ (n = 57)
HEATH et al.	1968	$r = 0.99$ (n = 147)
CHANTLER et al.	1969	$r = 0.99$ (n = 90)
EIDE	1970	$r = 0.99$ (n = 38)

B.

Autor	Jahr	Cl_{Kreat}	$\text{Cl}_{\text{Inulin}}$	$\text{Cl}_{\text{Cr-51-EDTA}}$ (Steady state)
PIXBERG	1968	$r = 0.91$ (n=35)	---	---
UTHGENANNT et al.	1968	---	---	$r = 0.88$ (n= 18)
BRIEN et al.	1969	$r = 0.91$	---	$r = 0.91$ (n = 9)
CHANTLER et al.	1969	---	$r = 0.99$ (n=25)	---
VÖGELI et al.	1971	---	$r = 0.97$ (n=28)	---
FIEGEL et al.	1971	---	$r = 0.99$ (n=23)	---

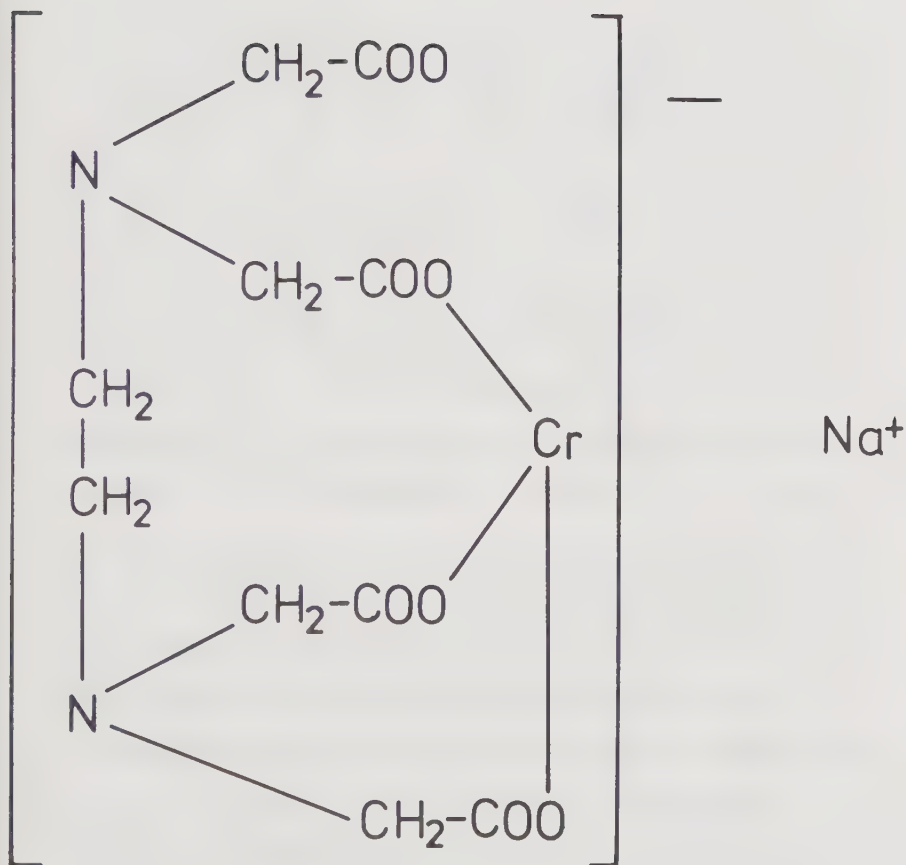


Abb. 1: Mit ^{51}Cr markierter Chrom-III-Komplex der Äthylendiamintetraessigsäure (EDTA).

5. Gehalt an freiem $^{51}\text{Cr}^{3+}$: 1 % der Gesamtaktivität.

6. Isotopen-HWZ: 27,8 Tage.

Für die Beurteilung des Wertes einer neuen Clearancesubstanz sind folgende Kriterien zu fordern (MERTZ 1969, VORBURGER et al. 1969):

1. Die renale Clearance der zu untersuchenden Substanz muß mit Inulin simultan bestimmt werden.
2. Es muß nachgewiesen werden, daß die Clearance der Substanz von der Höhe des Plasmaspiegels unabhängig ist (zwei bis drei Zehnerpotenzen).
3. Es muß nachgewiesen werden, daß die Substanz keinerlei Bindung an Plasmaproteine eingeht.

Der ersten Forderung wurde bei den Untersuchungen mit dem ^{51}Cr -EDTA-Komplex nachgekommen (Tab. 2). STACY und THORBURN (1966) und FAVRE und WING (1968) haben weiter bewiesen, daß die ^{51}Cr -EDTA-Clearance unabhängig von der Höhe der Plasmakonzentration ist. STACY und THORBURN fanden bei Plasmakonzentrationen von 0.004 - 1.0 mg Cr/100 ml, FAVRE und WING von 0.02 - 2.9 mg Cr/100 ml keine Änderung der Clearance. Zu Punkt 3 der Forderungen von MERTZ liegen in der Weltliteratur unterschiedliche Untersuchungsergebnisse für den ^{51}Cr -EDTA-Komplex vor. STACY und THORBURN (1966) konnten 1.5 - 2.0 % einer applizierten ^{51}Cr -EDTA-Dosis nicht gegen 0.9%ige Kochsalzlösung dialysieren. Diese Autoren schlossen aus ihrem Untersuchungsergebnis

auf eine Eiweißbindung des Komplexes und begründeten damit die geringe Unterbestimmung der glomerulären Filtrationsrate durch $^{51}\text{Cr-EDTA}$ gegenüber Inulin. In ähnlicher Weise äußert sich UTHGENANNT (1968), ohne dabei über eigene Untersuchungen zu verfügen. Nach dem wissenschaftlichen Prospekt der Herstellerfirma und Untersuchungen von GARNETT und Mitarbeitern (1967) und KNAPP und WALKER (1968) ergab sich kein Anhalt für eine Bindung an Plasmaproteine.

Zur Erklärung der geringgradigen Unterbestimmung der glomerulären Filtrationsrate durch $^{51}\text{Cr-EDTA}$ wurde auch eine tubuläre Reabsorption vermutet. Diese Möglichkeit wurde von FAVRE et al. (1968) und in stop-flow-Untersuchungen von EIDE (1970) ausgeschlossen.

Von FIEGEL und Mitarbeitern (1971) wurde eine Überbestimmung der $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -Clearance gegenüber der Inulinclearance von im Mittel 6.0 ml gefunden. Dieser Clearancewert wurde an beidseits nephrektomierten Patienten erhoben und mit einem extrarenalen Abstrom der Clearancesubstanz erklärt.

Aus allen vorliegenden Arbeiten über die $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -Clearance läßt sich folgender Schluß ziehen: Sie liefert gut reproduzierbare Bestimmungen der glomerulären Filtrationsrate in beiden Verfahren, der Clearance im Slope und im Steady state, ist also für Verlaufsbeobachtungen wegen ihrer Einfachheit hervorragend geeignet. In der Messung exakter Clearancewerte kann die $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -Clearance nach

Ansicht verschiedener Autoren die Inulin-clearance nicht ersetzen (BRIEN et al. 1969, CHANTLER et al. 1969, DONATH 1971, EIDE 1970, ERD et al. 1969, FAVRE et al. 1968, HEATH et al. 1968, KUNI et al. 1967b, PIXBERG 1968, SPECK 1969, STACY et al. 1966, STAMP 1968, UTHGENANNT et al. 1968, VÖGELI et al. 1971, VORBURGER et al. 1969).

Die ^{51}Cr -EDTA-Clearance im Slope eignete sich für die Untersuchung der Nierenfunktion während Kontrastmittelinfusion hervorragend, da während der im klinischen Routinebetrieb ablaufenden Infusionsurographien sowohl auf die Dauerinfusion der Clearancesubstanz als auch auf den Blasen-katheterismus verzichtet werden konnte.

B. PATIENTEN

Untersucht wurden insgesamt 32 Patienten, bei denen im Rahmen der klinischen Diagnostik eine Infusionsurographie vorgenommen wurde. Es handelte sich um 8 Frauen und 24 Männer im Alter von 23 bis 78 Jahre (mittleres Alter 53 Jahre). 15 Patienten hatten Serumkreatininwerte im Normbereich (oberer Normgrenzwert 1.1 mg/100 ml), 17 Patienten hatten erhöhte Serumkreatininwerte bis maximal 3.0 mg/100 ml. Eine Zusammenstellung der wichtigsten Daten der untersuchten Patienten findet sich in Tab. 3. Eine besondere Vorbereitung der Patienten erfolgte nicht. Der Infusionsurographie ging keine Flüssigkeitsrestriktion voran. Am Untersuchungstage blieben die Patienten bis zum Untersuchungsbeginn nüchtern.

Tab. 3: Zusammenstellung der Patienten nach Alter (Jahre), Geschlecht, Diagnose, Serumharnstoff und -kreatinin (mg/100 ml).

Nr.	Patient Alter Geschl.	Diagnose	Krea- tinin	Harn- stoff-N
1	E.B. 59 w.	chron.Niereninsuff.	2.5	-
2	M.B. 62 w.	Cholelithiasis	1.2	19
3	J.D. 67 m.	Lungen-Carcinom	1.3	44
4	H.H. 30 m.	akute Glomerulonephritis	0.9	33
5	O.H. 66 m.	Pleuraempyem, Harnwegsinfekt	1.3	24
6	H.I. 57 m.	Hiatushernie	1.0	29
7	R.K. 44 m.	ess. Hypertonie, Coronarinsuff.	1.0	20
8	E.P. 33 w.	Adipositas	0.7	31
9	A.P. 66 w.	chron. Niereninsuff. bei Pyelonephritis	3.0	80
10	J.P. 62 m.	Gicht, chron.Niereninsuff. Hypertonus	1.7	53
11	H.R. 78 m.	Prostatahypertrophie Nephrolithiasis	1.8	94
12	K.S. 31 m.	nephrot. Syndrom	2.4	40
13	J.S. 44 m	Metastasen bei unbekanntem Primärtumor	1.1	52

Fortsetzung Tab. 3

Nr.	Patient Alter Geschl.	Diagnose	Krea- tinin	Harn- stoff-N
14	W.V. 48 m.	Diabetes mellitus, Hypertonus	1.2	25
15	I.W. 40 w.	Gastritis	1.1	36
16	O.B. 35 m.	Hypertonus, M.Scheuermann	0.9	32
17	M.B. 42 w.	komb. Aorten- mitralvitium	1.0	54
18	W.B. 48 m.	Gicht, Nephrolithiasis, Pyelonephritis, Hypertonus	1.3	40
19	E.B. 56 m.	Colitis, Fettleber Hypertonus	1.2	47
20	A.C. 40 w.	Ascaridiasis	0.8	32
21	K.D.G. 23 m.	Virusinfekt	1.0	35
22	E.H. 54 w.	Niereninsuffizienz bei Pyelonephritis	1.5	46
23	E.H. 66 m.	Diabetes mellitus, Hypertonus	1.8	39
24	H.W.K. 26 m.	Adipositas, Fettleber	1.0	21
25	E.K. 70 m.	Niereninsuffizienz bei chron. Pyelonephritis	2.7	110
26	F.K. 62 m.	Arteriosklerose, Emphysem, Nephrolithiasis	0.9	51
27	K.M. 60 m.	Divertikulose, Mikrohämaturie	1.2	34
28	E.N. 50 m.	Bronchitis, Tuberkulose	0.8	28

Fortsetzung Tab. 3

Nr.	Patient Alter Geschl.	Diagnose	Krea- tinin	Harn- stoff-N
29	H.S. 65 m.	Hinterwandinfarkt	1.3	50
30	H.S. 70 m.	Infarktpneumonie, Diabetes mellitus, Pyelonephritis	1.7	44
31	J.W. 76 m.	Pyelonephritis, Bronchitis	0.9	17
32	L.Z. 60 m.	Bronchitis, Emphysem	1.0	38

C. UNTERSUCHUNGSGANG UND METHODIK

Am Morgen des Untersuchungstages wurden unter Berücksichtigung der Verfallsrate des Isotops und der spezifischen Aktivität $250\text{ }\mu\text{Ci}$ der ^{51}Cr -EDTA-Lösung verdünnt in physiologischer Kochsalzlösung in einer 2-ml-Einmalspritze aufgezogen. Die Gesamtaktivität der Injektionslösung in der Spritze wurde im Bohrloch eines γ -Spektrometrie-Meßplatzes gemessen. Nach Punktion einer Unterarmvene mit einer Braunüle (Gr. 1) wurden zunächst etwa 2 ml Blut zur Leerwertbestimmung abgenommen. Durch den Metallkern der Braunüle wurde dann die aktive Clearancesubstanz injiziert und durch mehrmaliges Aufziehen und Reinjizieren von Blut möglichst vollständig appliziert. Die in der Spritze verbliebene Restaktivität wurde später im γ -Spektrometrie-Meßplatz bestimmt. Der Metallkern der Braunüle wurde nach Injektion der Aktivität mit 20 ml physiologischer Kochsalzlösung durchspült und danach entfernt. Anschließend wurde die in der Vene liegende Braunüle nochmals mit 0.9%iger Kochsalzlösung gespült. Durch dieses Verfahren wurde vermieden, daß die Braunüle mit der injizierten Aktivität kontaminiert wurde und konnte anschließend für die notwendigen Blutentnahmen verwendet werden. Nach jeder Entnahme wurden erneut 5 ml NaCl-Lösung injiziert. Blutentnahmen erfolgten 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 75 Minuten

und weiter alle 15 Minuten nach Applikation der Aktivität.

Auf diese Weise wurde der Abfall der Plasmaaktivität bei 32 Patienten über 3 Stunden vor und 3 Stunden nach der Infusionsurographie verfolgt. Bei 17 dieser Patienten wurde 6 Stunden nach Beginn der Kontrastmittelinfusion zur Verlängerung der Beobachtungsperiode eine erneute Injektion von $250 \mu\text{Ci } ^{51}\text{Cr-EDTA}$ vorgenommen. Bei der späteren Berechnung der Clearance wurde die Restaktivität berücksichtigt, indem die Aktivität der Nullblutprobe vor der zweiten Injektion von der extrapolierten Gesamtaktivität zum Zeitpunkt Null abgezogen wurde (Abb. 2). Die Bestimmung der ^{51}Cr -Aktivität im Blut erfolgte noch am Untersuchungstage mit dem automatischen Probenwechsler des γ -Spektrometrie-Meßplatzes bei einer Impulsvorwahl von 1000 Impulsen. Bis zur Messung wurden die heparinisierten Blutproben im Kühlschrank aufbewahrt. In allen Blutproben wurde der Hämatokrit bestimmt und ein Mittelwert gebildet.

Die Auswertung der $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -Clearance erfolgte nach der Methode von KUNI und GRAUL (1967b). Das Beispiel eines Kurvenverlaufes der Plasmaaktivität zeigt Abb. 2.

Während der gesamten Untersuchung blieben die Patienten in ihrem Bett, mit dem sie auch zur Infusionsurographie (250 ml UROVISON^R *) zur Infusion) in die Rönt-

*) Firma Schering AG Berlin

genabteilung gefahren wurden. Das Kontrastmittel wurde im Mittel in 7 Minuten infundiert.

Bei 25 bzw. 26 Patienten wurden am Tage vor und nach der Infusionsurographie Harnstoff bzw. Kreatinin im Serum bestimmt. Bei 19 Patienten konnte für die gleichen Tage die Clearance des endogenen Kreatinins errechnet werden. Bei 10 Patienten wurden unmittelbar vor und nach der Infusion des Kontrastmittels Bestimmungen der Serumosmolalität aus venösen Blutproben vorgenommen, um eventuelle Änderungen dieses Meßwertes durch die Applikation der hochosmolaren Kontrastmittellösung zu erfassen. Bei 9 anderen Patienten wurde zu gleichen Zeitpunkten arterielles Blut durch Punktion der Arteria brachialis gewonnen. Auch in diesen Proben wurde die Serumosmolalität bestimmt (Knauer Osmometer, Fa. Knauer Berlin). Diese Untersuchung wurde durchgeführt unter der Vorstellung, daß die arterielle Serumosmolalität die Konzentration des Kontrastmittels in der Arteria renalis in besserer Näherung widerspiegelt, als die aus venösem Blute gewonnenen Werte.

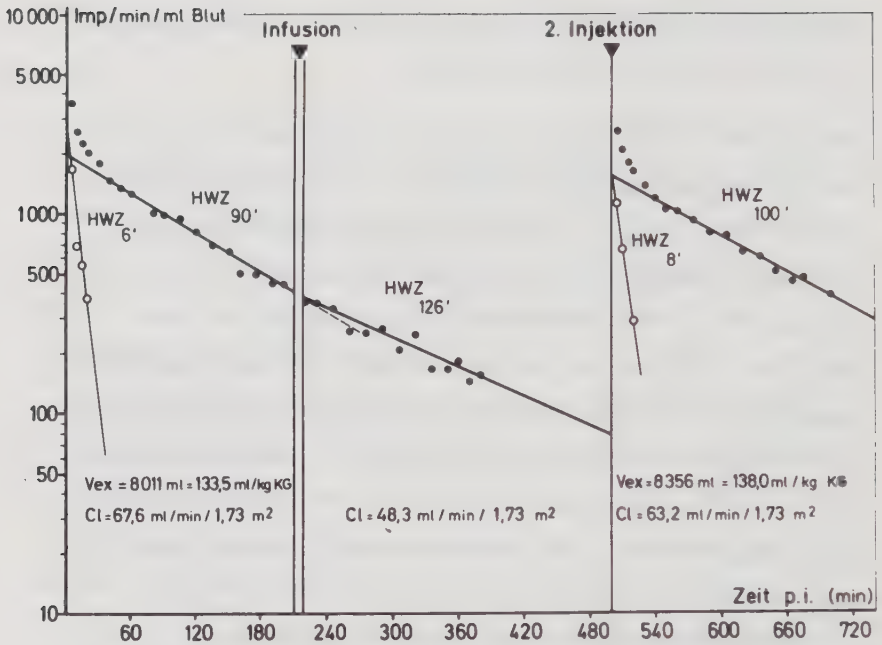


Abb. 2: Auswertungsbeispiel einer ^{51}Cr -EDTA-Clearance im Slope.

HWZ = Serumhalbwertszeit von ^{51}Cr -EDTA,

V_{ex} = Extrazellularraum.

Auf der Ordinate sind die Impulsraten/Minute/ml Blut aufgetragen (logarithmischer Maßstab). Zeitpunkt und Dauer der Infusion des Kontrastmittels und Zeitpunkt der 2. Injektion von ^{51}Cr -EDTA sind besonders gekennzeichnet. Die Zeit post injectionem (Abszisse) gilt ab Ende der Applikation der ersten ^{51}Cr -EDTA-Dosis. Der Aktivitätsverlauf im Blute ist durch berechnete Regressionsgeraden dargestellt.

D. ERGEBNISSE

1. ^{51}Cr -EDTA-Clearance vor und nach Infusionsurographie

In Tab. 4 sind die Meßergebnisse der Clearanceperiode vor der Infusionsurographie den Werten der ersten (Nr. 1-32) bzw. ersten und zweiten (Nr. 16-32) Clearanceperiode danach gegenübergestellt. Im t-Test für gepaarte Daten errechnet sich für 32 Untersuchungen mit $p < 0.0001$ ein signifikanter Unterschied zwischen der ^{51}Cr -EDTA-Clearance vor und unmittelbar nach der Urographie (Abb. 3). Nur 3 Meßwerte liegen oberhalb der Identitätsgeraden. Alle anderen Patienten reagieren mit einer Reduktion der glomerulären Filtrationsrate auf die Infusion des 30-%igen Diatrizoats.

Anders stellen sich die Verhältnisse bei dem Vergleich zwischen der Clearanceperiode vor und 6 Stunden nach der Infusionsurographie dar (Tab. 4, Nr. 16-32). Mit $p < 0.5$ läßt sich kein signifikanter Unterschied mehr nachweisen (Abb. 4); die Reduktion der ^{51}Cr -EDTA-Clearance ist nicht mehr nachweisbar.

Abb. 5 veranschaulicht das Verhalten der glomerulären Filtrationsrate in allen 32 Untersuchungen. Dabei läßt sich eine Tendenz zu geringeren Reaktionen der ^{51}Cr -EDTA-Clearance auf die Kontrastmittelinfusion bei niedrigeren Clearance-Ausgangswerten ablesen.

Tab. 4: Ergebnisse der ^{51}Cr -EDTA-Clearance vor, unmittelbar nach und 6 Stunden nach der Infusion des Kontrastmittels in ml/min/1.73 m² Körperoberfläche. Die Werte in Klammern sind Angaben in % des Clearancewertes vor der Infusion.

Nr.	vor	nach	6 h nach
1	22.0	22.0 (100.0)	-
2	61.0	61.0 (100.0)	-
3	55.9	54.9 (98.2)	-
4	72.9	58.4 (80.1)	-
5	54.0	47.3 (87.6)	-
6	69.8	52.9 (75.8)	-
7	63.6	47.4 (74.5)	-
8	73.5	66.7 (90.7)	-
9	8.2	8.2 (100.0)	-
10	27.4	21.7 (79.2)	-
11	20.8	29.8 (143.3)	-
12	27.6	24.6 (89.1)	-
13	79.4	76.9 (96.8)	-
14	85.0	53.2 (62.6)	-
15	66.7	49.5 (74.2)	-
16	67.6	48.3 (71.4)	63.2 (93.5)
17	42.7	29.2 (68.4)	32.0 (74.9)
18	43.4	27.7 (63.8)	28.2 (65.0)
19	58.4	44.7 (76.5)	81.3 (139.2)
20	80.7	43.7 (54.2)	91.1 (112.9)
21	69.9	55.4 (79.3)	94.3 (134.9)
22	41.0	33.3 (81.2)	28.3 (69.0)
23	31.0	27.7 (89.4)	44.2 (142.6)
24	88.3	67.2 (76.1)	100.7 (114.0)
25	20.8	18.2 (87.5)	18.1 (87.0)
26	52.9	41.9 (79.2)	57.3 (108.3)
27	61.6	56.2 (91.2)	75.9 (123.2)
28	71.2	48.3 (67.8)	68.0 (95.5)
29	54.9	47.2 (86.0)	54.4 (99.1)
30	66.5	44.0 (66.2)	58.6 (88.1)
31	83.8	58.7 (70.0)	79.5 (94.9)
32	64.8	39.3 (60.6)	63.5 (98.0)

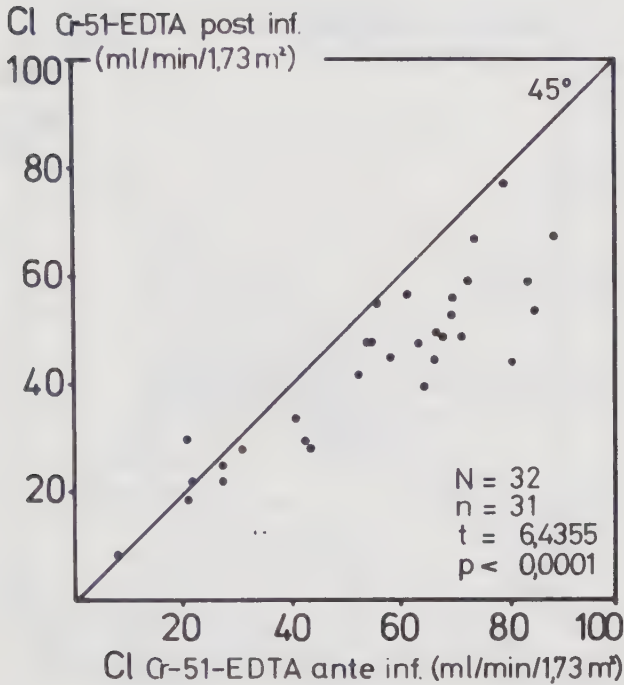


Abb. 3: Gegenüberstellung der ⁵¹Cr-EDTA-Clearance vor und unmittelbar nach Infusionsurographie (250 ml Diatrizoat) in ml/min/1,73 m².

Mit drei Ausnahmen liegen alle Punkte unter der Identitätsgeraden, was mit $p < 0.0001$ einer signifikanten Abnahme der Clearance nach der Infusionsurographie entspricht.

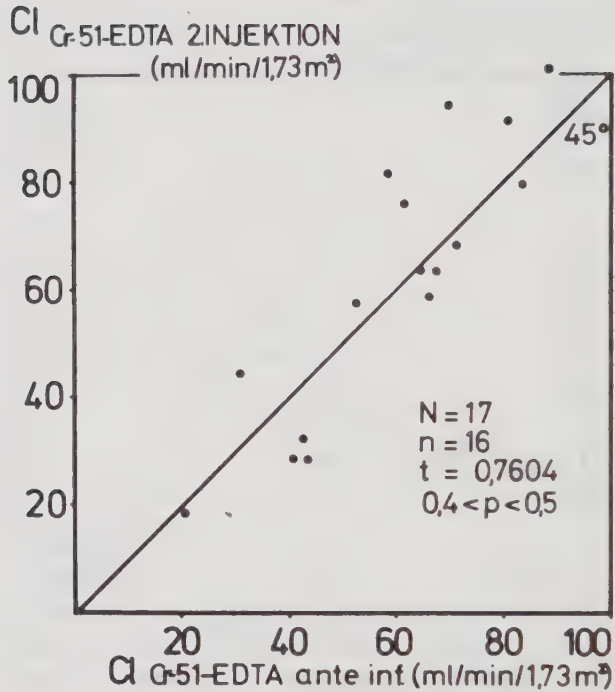


Abb. 4: Gegenüberstellung der ⁵¹Cr-EDTA-Clearance vor und 6 Stunden nach Infusionsurographie (250 ml Diatrizoat).

Die Werte streuen weit um die Identitätsgerade. Der t-Test ergibt mit $0.4 < p < 0.5$ keine Signifikanz. In der 2. Clearanceperiode 6 Stunden nach der Urographie ist also keine Reduktion der GFR mehr nachweisbar.

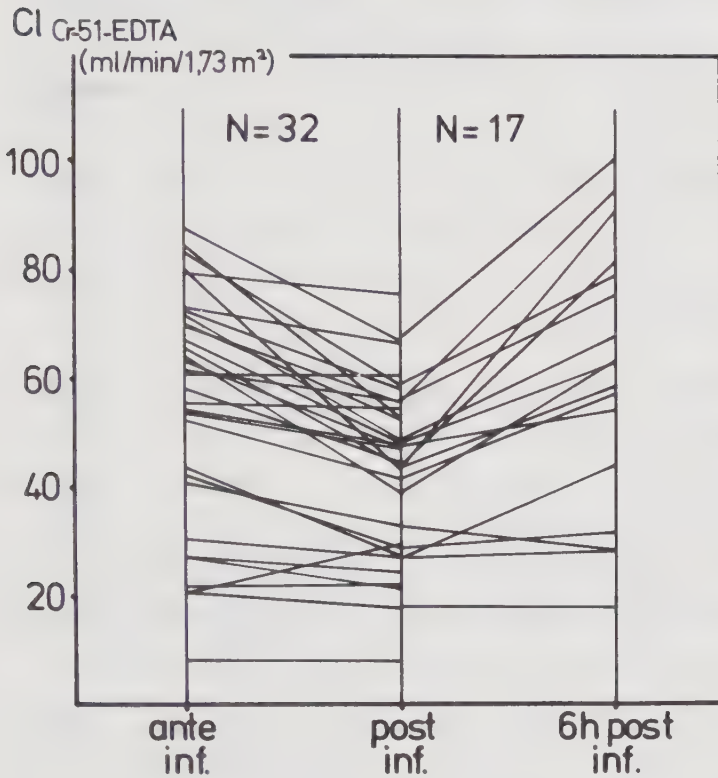


Abb. 5: Darstellung des Verhaltens der absoluten ^{51}Cr -EDTA-Clearancewerte vor, unmittelbar nach (post inf.) und 6 Stunden nach (6 h post inf.) Infusionsurographie.

Der Verlauf der Geraden ist in den niedrigen Clearancebereichen flacher.

Diese Tendenz wird mit der Darstellung in Abb. 6 verifiziert. Zwischen ^{51}Cr -EDTA-Clearance unmittelbar nach der Kontrastmittelinfusion, ausgedrückt in % der Ausgangsclearance, und absoluter Ausgangsclearance findet sich eine signifikante ($p < 0.005$) negative Korrelation. Je höher also die Clearance vor der Kontrastmittelinfusion ist, desto stärker ist die Reduktion der glomerulären Filtrationsrate.

Die analoge Betrachtung der Clearanceperiode 6 Stunden nach der Kontrastmittelinfusion zeigt dagegen eine deutlich positive Korrelation zwischen Ausgangsclearance und prozentualer Änderung (Abb. 7). Die Korrelation ist mit $p < 0.8$ statistisch nicht signifikant, aber es läßt sich eine deutlich überschießende Rückbildung der anfänglichen Reduktion der glomerulären Filtrationsrate erkennen.

Dieses Verhalten der Clearancewerte nach der Kontrastmittelinfusion ist in Abb. 8 noch einmal dargestellt, wobei die Clearancewerte vor der Infusion unabhängig von der individuellen Nierenfunktion gleich 100 % gesetzt wurde. Im Mittel fällt die glomeruläre Filtrationsrate unmittelbar nach der Applikation des Kontrastmittels auf 81.9 ± 16.7 % des Ausgangswertes und steigt nach 6 Stunden wieder auf 102.4 ± 23.1 % an.

Cl G-51-EDTA post inf.
(% des Ausgangswertes)

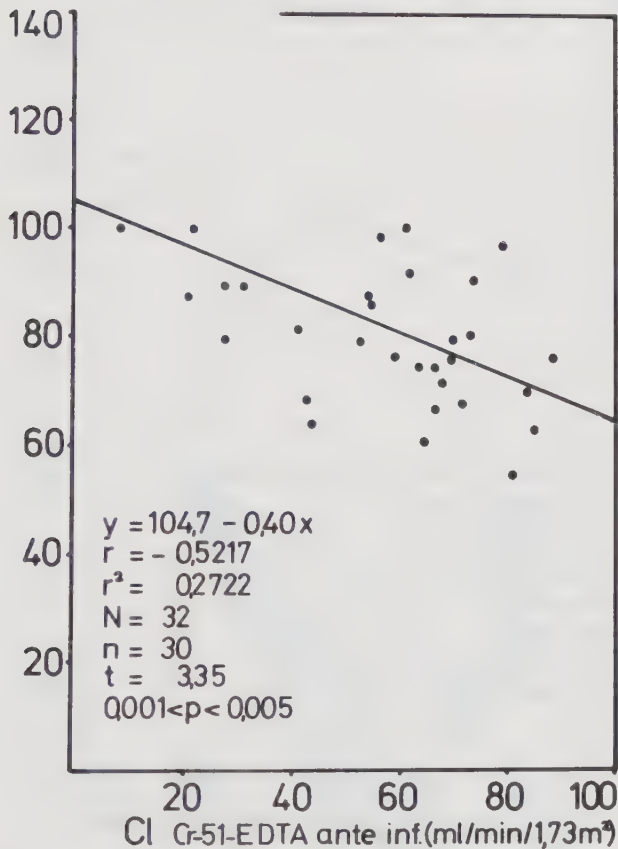


Abb. 6: Änderung der ^{51}Cr -EDTA-Clearance nach der Infusionsurographie auf % des Ausgangswertes in Abhängigkeit von der absoluten Ausgangsclearance vor der Infusion des Kontrastmittels.

Es errechnet sich eine negative, mit $0,001 < p < 0,005$ signifikante Korrelation.

Cl Cr-51-EDTA post inf. 2. Injektion
(% des Ausgangswertes)

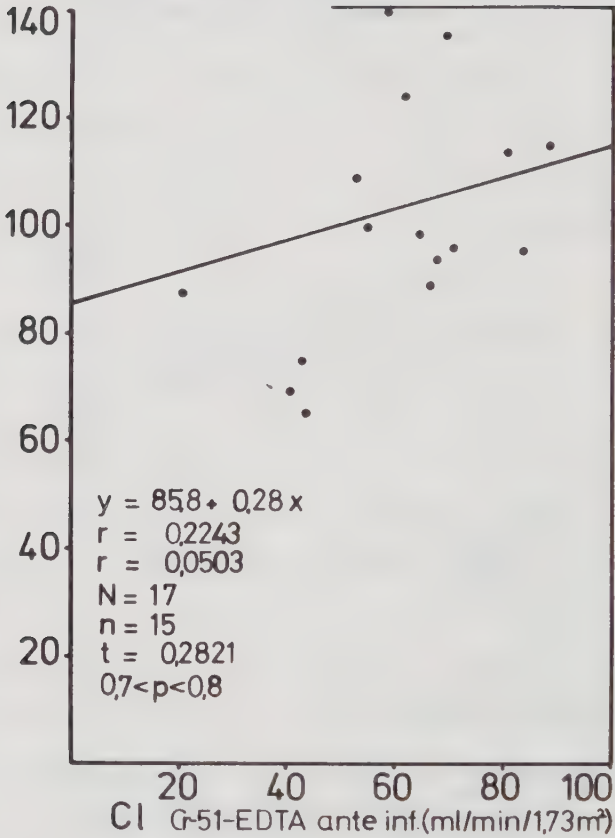


Abb. 7: Änderung der ^{51}Cr -EDTA-Clearance 6 Stunden nach Infusionsurographie auf % des Ausgangswertes in Abhängigkeit von der Ausgangsclearance vor Infusion des Kontrastmittels.

Positive, nicht signifikante Korrelation.

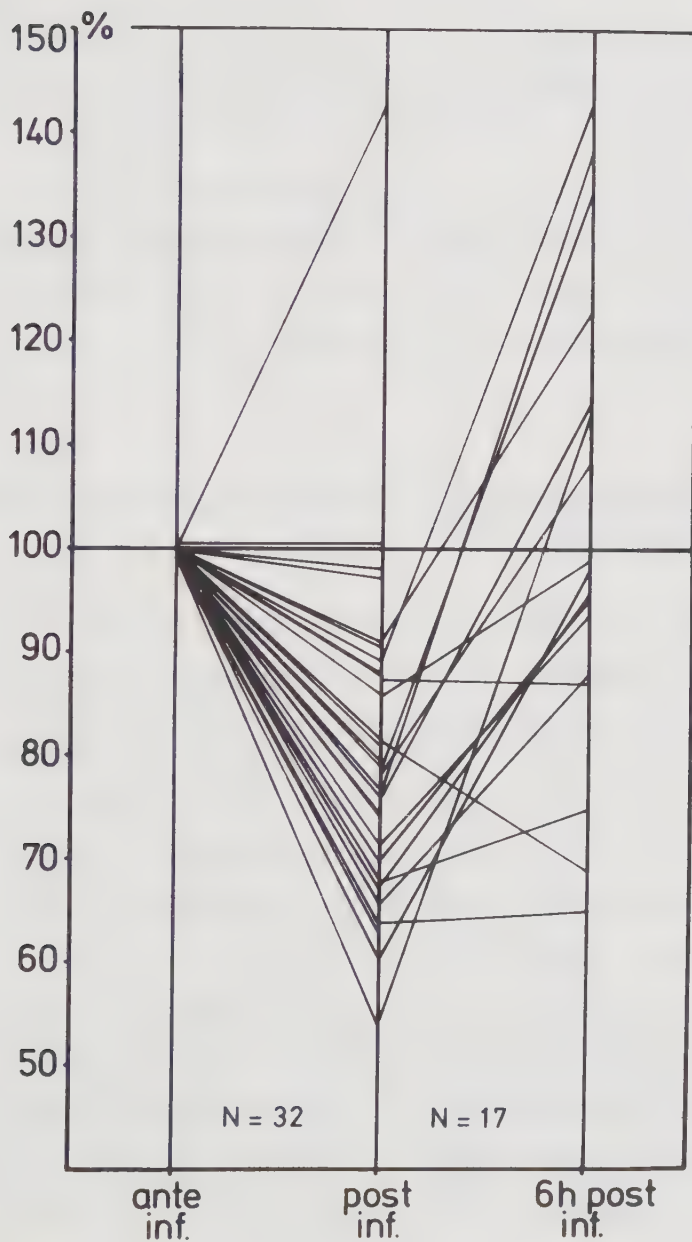


Abb. 8: (Legende siehe nächste Seite)

Legende zu Abb. 8:

Graphische Veranschaulichung der Wirkung von 250 ml Diatrizoat auf die renale Clearance von ^{51}Cr -EDTA.

Ordinate: Clearance in % des Ausgangswertes.

In dieser Darstellung wurde bei allen Patienten unabhängig von der individuellen Nierenfunktion die Clearance vor der Infusion gleich 100 % gesetzt.

2. Clearance des endogenen Kreatinins vor und nach Infusionsurographie

In Tab. 5 sind die Werte der 24-Stunden-Clearance des endogenen Kreatinins vom Vor- und Folgetag der Infusionsurographie zusammengefaßt. In 19 Untersuchungen läßt sich zwischen diesen beiden Meßwerten der Nierenfunktion kein signifikanter ($p < 0.5$) Unterschied nachweisen (Abb. 9). Mit dieser Untersuchungsanordnung ist also die Reduktion der glomerulären Filtrationsrate nach Kontrastmittelinfusion nicht faßbar.

Zur Prüfung der Frage, inwieweit die 24-Stunden-Kreatininclearance überhaupt geeignet ist, kurzfristige Änderungen der Nierenfunktion zu erfassen, wurde die Korrelation zwischen ^{51}Cr -EDTA-Clearance vor der Infusion des Kontrastmittels und Kreatininclearance vom Vortage des

Tab. 5: Zusammenstellung der Serumkreatininwerte (mg/100 ml), der Serumharnstoffwerte (mg/100 ml) und der Kreatininclearancewerte (ml/min/1.73 m²) vom Vor- (ante) und Folgetage (post) der Untersuchung.

Nr.	Kreatinin		Harnstoff-N		Kreatininclearance	
	ante	post	ante	post	ante	post
2	1.2	1.2	19	23	-	-
3	1.3	1.2	44	50	71.0	84.5
4	0.9	1.0	-	-	48.3	60.5
5	1.3	1.4	24	40	52.4	49.1
7	1.0	0.9	20	21	79.9	56.2
8	0.7	0.9	31	37	-	-
9	3.0	2.9	80	72	22.2	27.4
10	1.7	1.6	53	38	53.6	53.6
11	1.8	2.0	94	82	24.6	19.8
12	2.4	2.1	40	37	26.2	28.1
13	1.1	1.2	52	51	100.0	73.5
15	1.1	1.0	36	43	50.6	70.2
16	0.9	1.2	32	20	-	-
17	1.0	1.8	54	40	-	-
18	1.3	1.5	40	38	58.0	55.5
20	0.8	1.2	32	23	-	-
21	1.0	1.4	35	32	82.0	78.1
22	1.5	1.5	46	40	42.4	42.4
24	1.0	0.9	21	26	102.0	104.0
25	2.7	3.1	110	125	23.1	23.9
27	1.2	1.1	34	32	73.6	67.1
28	0.8	0.8	28	26	111.2	90.2
29	1.3	1.0	50	52	56.5	61.0
30	1.7	1.7	44	32	51.8	45.8
31	0.9	1.1	17	20	-	-
32	1.0	0.9	38	37	-	-

N = 26

N = 25

N = 19

CI KREAT post inf. (ml/min/1,73m²)

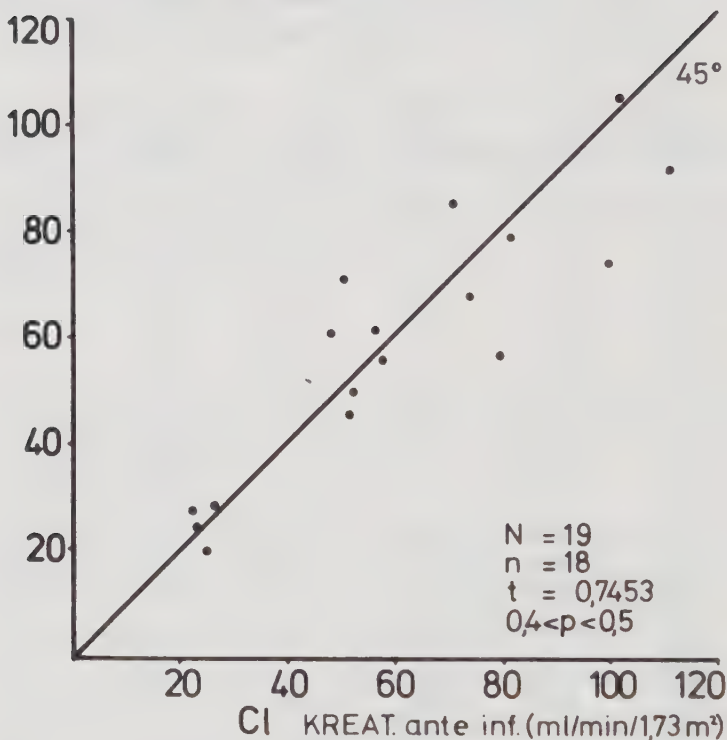


Abb. 9: Clearance des endogenen Kreatinins vom Vor- und Folgetage der Infusionsurographie bei 19 Patienten.

Die Differenzen sind im t-Test mit $0.4 < p < 0.5$ nicht signifikant. Die 24-Stunden-Kreatininclearance läßt somit keine Veränderung der Nierenfunktion nach Kontrastmittelapplikation erkennen.

Infusionsurogramms ermittelt (Tab. 6). Die Korrelation ist mit $r = 0.70$ ungenügend (Abb. 10) und weist auf die große Streubreite der Kreatininclearance hin. Für kurzfristige Verlaufsstudien eignet sich die 24-Stunden-Kreatininclearance also nicht.

3. Serumkreatinin und Serumharnstoff vor und nach der Infusionsurographie

Bei 26 Patienten zeigte sich zwischen dem Serumkreatinin am Tage vor der Infusionsurographie und am Tage danach kein signifikanter ($p < 0.2$) Unterschied (Tab. 5, Abb. 11). Auch für den Serumharnstoff läßt sich mit $p < 0.4$ keine signifikante Änderung erfassen (Tab. 5, Abb. 12). Eine Änderung der Nierenfunktion nach Kontrastmittelinfusion kann an Hand dieser beiden Parameter nicht nachgewiesen werden.

4. Serumosmolalität vor und nach Infusionsurographie

Um festzustellen, ob die kurzfristige Senkung der glomerulären Filtrationsrate nach Kontrastmittelinfusion auf eine Erhöhung der Serumosmolalität zurückgeführt werden kann, wurde bei 10 Patienten in venösen Blutproben die Osmolalität bestimmt (Tab. 7).

Tab. 6: Gegenüberstellung der ^{51}Cr -EDTA-Clearance und der Clearance des endogenen Kreatinins (24-h-Clearance). Die Kreatininclearance stammt vom Vortage der Untersuchung; die ^{51}Cr -EDTA-Clearance entspricht dem Wert vor Infusion des Kontrastmittels. Die Angabe erfolgt in ml/min/1.73 m².

Nr.	Kreatininclearance	^{51}Cr -EDTA-Clearance
2	57.5	61.0
3	71.0	55.9
4	48.3	72.9
5	52.4	54.0
6	92.1	69.8
7	79.9	63.6
9	22.2	8.2
10	53.6	27.4
11	24.6	20.8
12	26.2	27.6
13	100.0	79.4
14	83.9	85.0
15	50.6	66.7
16	83.2	67.6
17	43.2	42.7
18	58.0	43.4
19	48.1	58.4
20	79.7	80.7
21	82.0	69.9
22	42.4	41.0
23	35.2	31.0
24	102.0	88.3
25	23.1	20.8
26	100.0	52.9
27	73.6	61.6
28	111.2	71.2
29	56.5	54.9
30	51.8	66.5
32	54.9	64.8

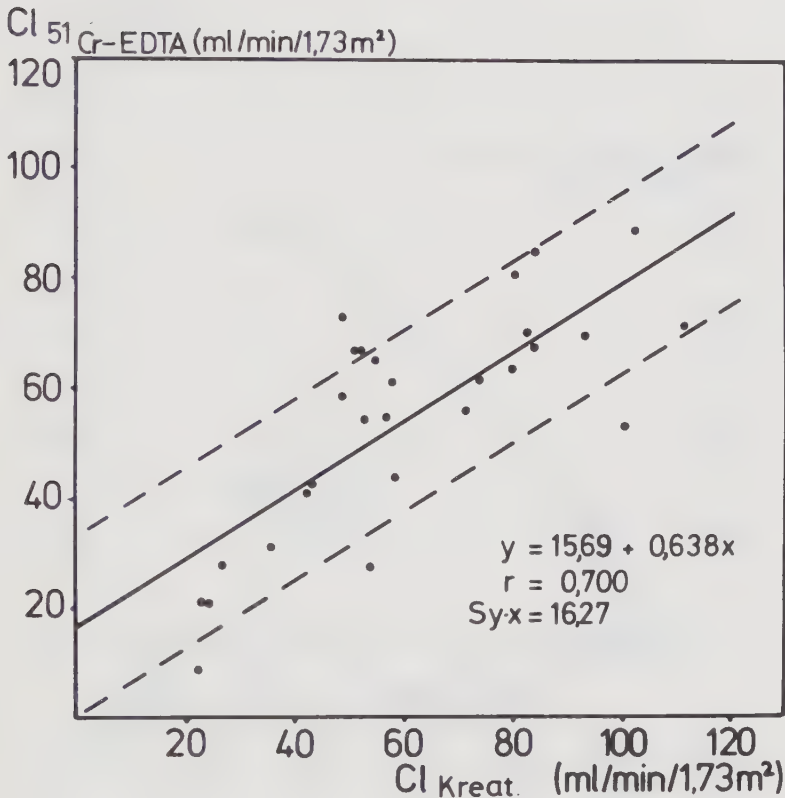


Abb. 10: Korrelation zwischen $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -Clearance im Slope vor der Infusionsurographie und 24-Stunden-Clearance des endogenen Kreatinins vom Vortage der Infusionsurographie.

Die Kreatininclearance wurde unter klinischen Routinebedingungen bestimmt. Mit $r = 0.700$ liegt eine ungenügende Übereinstimmung vor. Die Clearance des endogenen Kreatinins ist also als Kriterium für kurzfristige Veränderungen der Nierenfunktion nicht geeignet.

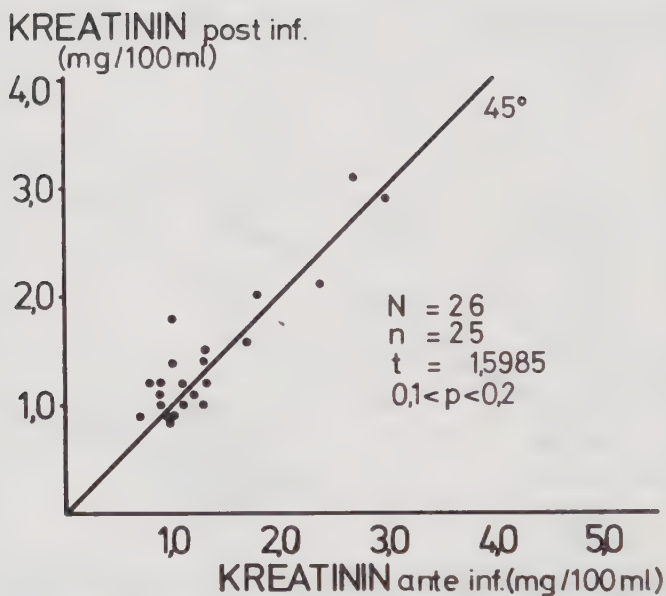


Abb. 11: Serumkreatinin vom Vor- und Folgetage der Infusionsurographie bei 26 Patienten.

Es zeigt sich keine signifikante Abweichung von der Identitätsgeraden. Mit der Bestimmung des Serumkreatinins läßt sich keine negative Beeinflussung der Nierenfunktion durch das Kontrastmittel nachweisen.

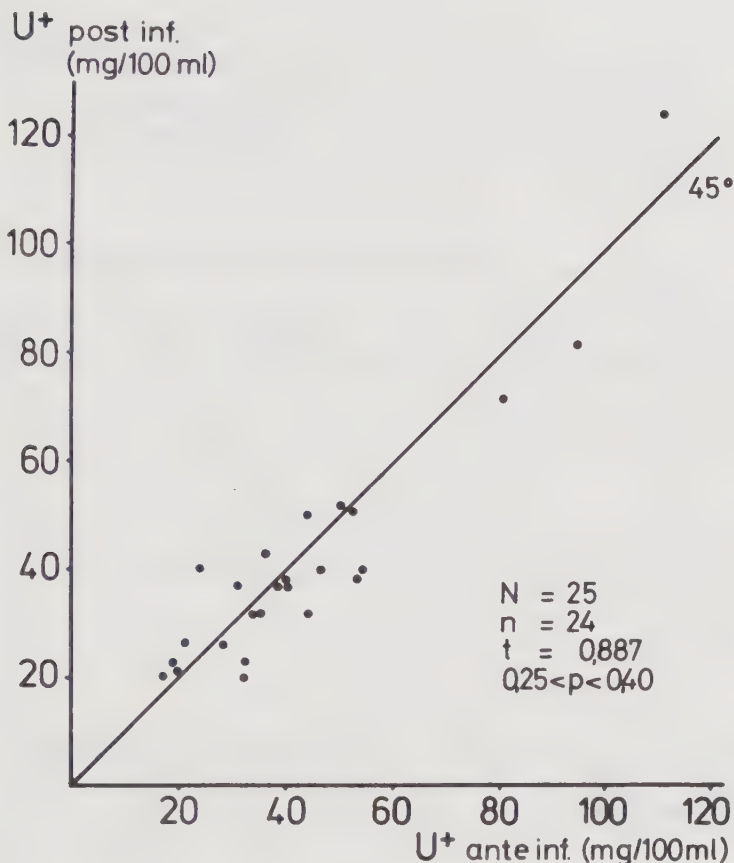


Abb. 12: Serumharnstoff vom Vor- und Folgetage der Infusionsurographie bei 25 Patienten.

U⁺ = Serumharnstoff, ante inf. = Serumharnstoffwerte vom Vortage, post inf. = Serumharnstoffwerte vom Folgetage. Es zeigt sich keine signifikante Abweichung von der Identitätsgeraden. Eine negative Beeinflussung der Nierenfunktion durch die Urographie ist anhand der Serumharnstoffwerte also nicht nachweisbar.

Vor der Infusion beträgt der Mittelwert 285.0 ± 11.6 mOsmol/l, nach der Infusion 289.7 ± 13.4 mOsmol/l. Im t-Test läßt sich mit $p < 0.5$ kein signifikanter Unterschied nachweisen.

Bei der Bestimmung der Serumosmolalität im arteriellen Blut finden sich gleiche Ergebnisse (Tab. 7). Vor der Infusion beträgt hier die Serumosmolalität 304.4 ± 12.7 mOsmol/l, danach 310.5 ± 12.9 mOsmol/l. Der Unterschied ist mit $p < 0.4$ ebenfalls nicht signifikant.

Die Infusion von 250 ml Kontrastmittel verursacht also keinen deutlichen Anstieg der Serumosmolalität.

5. Beeinflussung des Hämatokrits durch die Kontrastmittelinfusion

Während der Clearanceperiode vor der Infusion liegt der Hämatokrit von 32 Patienten im Mittel bei 41.3 ± 0.5 %, nach der Infusion bei 41.4 ± 1.0 % und 6 Stunden nach der Infusion bei 42.1 ± 0.8 (Abb. 13). Lediglich zwischen den Hämatokritwerten vor der Infusion des Kontrastmittels und denen 6 Stunden nach der Infusion läßt sich ein statistisch signifikanter Unterschied nachwei-

Tab. 7: Serumosmolalität in mOsmol/l unmittelbar vor und nach Infusion des Kontrastmittels. Die angegebenen Werte stellen Mittelwerte aus mindestens fünf Messungen dar.

A. Serumosmolalität in venösem Blute:

Nr.	ante infusionem	post infusionem	Änderung
4	280	286	+ 6
8	290	299	+ 9
17	298	307	+ 9
19	299	307	+ 8
20	280	280	$\pm$ 0
21	294	296	+ 2
25	282	286	+ 4
27	286	286	$\pm$ 0
28	259	262	+ 3
29	282	288	+ 6

B. Serumosmolalität in arteriellem Blute:

a	295	294	- 1
b	305	310	+ 5
c	292	300	+ 8
d	299	305	+ 6
e	306	319	+13
f	322	327	+ 5
g	310	322	+12
h	324	324	$\pm$ 0
i	287	294	+ 7

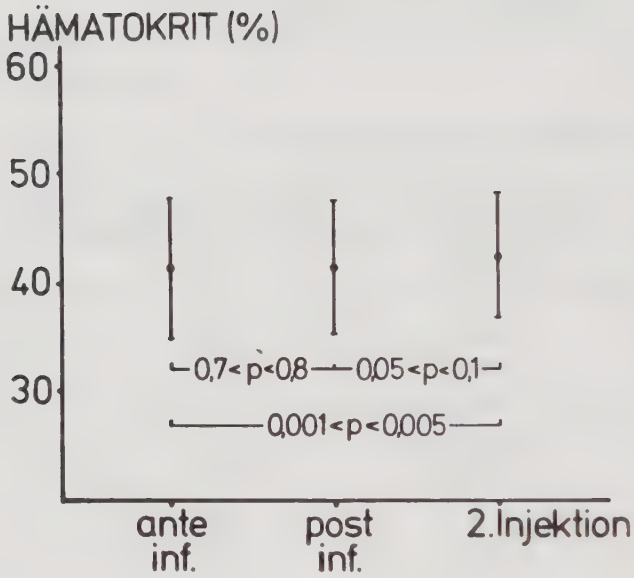


Abb. 13: Vergleich der Mittelwerte des Hämatokrit vor, unmittelbar nach und 6 Stunden nach Infusionsurographie.

Die Standardabweichungen sind eingezeichnet. Signifikante Differenzen finden sich nur zwischen den Werten vor und 6 Stunden nach der Urographie.

sen ($p < 0.005$). Die Hämatokritwerte während der Clearanceperiode unmittelbar nach der Kontrastmittelapplikation sind von den Ausgangswerten nicht signifikant verschieden ($p < 0.8$).

E. DISKUSSION

1. Pharmakokinetik der nierengängigen Kontrastmittel

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei allen Patienten für die Infusionsurographie UROVISON^R zur Infusion verwendet (infusionsfertig geliefertes, nierengängiges Kontrastmittel). Es handelt sich dabei um ein Gemisch (40 : 18) des Natrium- und des Methylglucaminsalzes der N,N'-Diacetyl-3,5-diamino-2,4,6-trijodbenzoesäure, gehört also zu der Gruppe der Diatrizoate (Synonyme: Amidotrizoat, Acidum amidotrizoicum, Amidotrizoin, Amidotrisoin, Sodium diatrizoate). Das infusionsfertige Kontrastmittel hat einen pH-Wert von 6.0 - 7.0 und eine Osmolarität von 825 ± 7 mOsmol/l (Angaben der Firma Schering, Berlin, die durch eigene Untersuchungen bestätigt wurden).

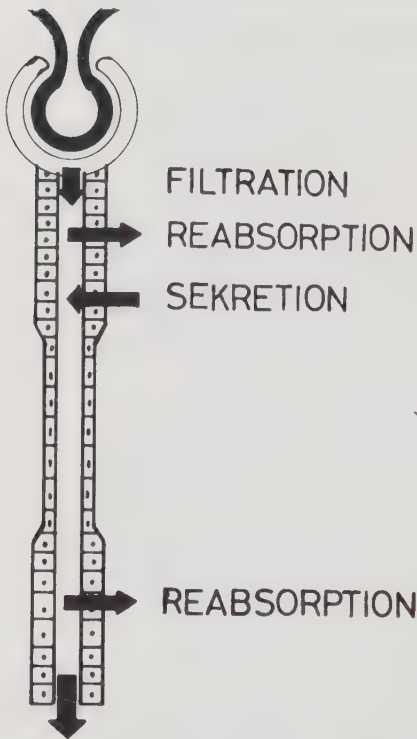
Wie alle Diatrizoate gehört auch das Urovison zu den sogenannten nicht reaktiven Stoffen, d.h. es wird beim Durchgang durch den Organismus chemisch nicht verändert (SCHLUNGBAUM 1962). Dieses Merkmal bildet einen der Hauptunterschiede zu den gallengängigen Kontrastmitteln, die zu einem Großteil metabolisiert werden (GLOXHUBER 1965).

Für das Diatrizoat konnte nachgewiesen werden, daß es zu 98 - 99 % unverändert über die Nieren mit dem Urin ausge-

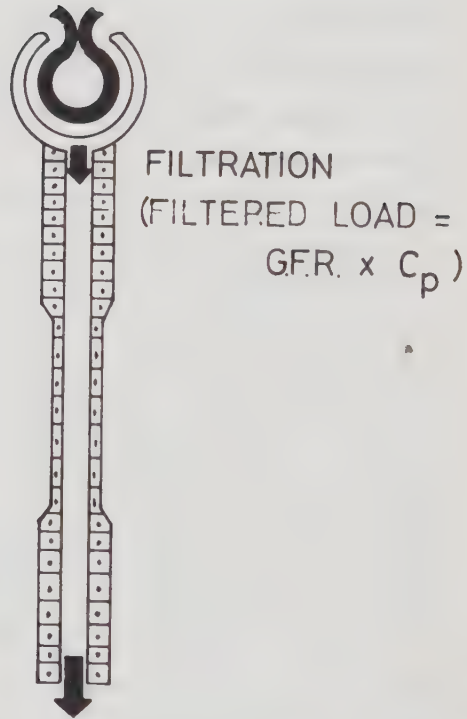
schieden wird. Diese Tatsache ist durch Tierversuche (McCHESNEY et al. 1957) und Untersuchungen am Menschen (GLOXHUBER 1965, SCHLUNGBAUM 1962) hinlänglich belegt. Dabei fanden sich in den ersten 24 Stunden nach der Applikation des Kontrastmittels ca. 90 % der Gesamtdosis im Urin.

1 - 2 % der applizierten Kontrastmitteldosis fanden sich bei nierengesunden Personen nach 48 Stunden in den Faeces (SCHLUNGBAUM 1962). Zu gleichen Ergebnissen kam McCHESNEY (1957) in Versuchen an Hunden, bei denen er maximal 2 % der Gesamtdosis im Stuhl fand. Es ist bekannt, daß die heterotope Ausscheidung nierengängiger Kontrastmittel mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion größer wird (BAHLMANN 1970, BECKER, 1966, CHAMBERLAIN et al. 1966, SCHERMULY 1958, TAENZER et al. 1969). Es kommt dabei zu einer vermehrten Ausscheidung über die Galle und die Darmmukosa. Diese heterotope Ausscheidung hat jedoch keine wesentliche Bedeutung, da das Kontrastmittel zum Teil wieder aus dem Darmlumen resorbiert wird (BAHLMANN 1970).

Über die renale Eliminationskinetik von Kontrastmitteln liegen inzwischen eine Reihe von Publikationen vor. Nach CATTEL et al. (1967) kommen folgende Eliminationswege in Betracht: Glomeruläre Filtration, tubuläre Sekretion und tubuläre Reabsorption (Abb. 14). Für die älteren dijonierten Kontrastmittel konnte noch eine teilweise tubu-



AUSGESCHIEDENE MENGE
= FILTERED LOAD
+ SEKRETION
- REABSORPTION



AUSGESCHIEDENE MENGE
= FILTERED LOAD

Abb. 14

Abb. 15

Mögliche renale Eliminationswege für Kontrastmittel (Abb. 14).
Tatsächlicher renaler Eliminationsmechanismus für trijodierte
Kontrastmittel (Abb. 15). Die im Urin ausgeschiedene Menge
entspricht dem filtered load. Nach CATTEL et al. (1967).

läre Sekretion nachgewiesen werden (GLOXHUBER 1965, SCHLUNGBAUM 1962). Die neueren trijodierten Kontrastmittel werden fast ausschließlich glomerulär filtriert (BAHLMANN 1970, BECKER 1966, CATTEL et al. 1967, DURÉ-SMITH 1970, GLOXHUBER 1965, SCHLUNGBAUM 1962, VAN WAES 1972). Somit gewinnt nach CATTEL (1967) das Schema der Abb. 15 Gültigkeit.

Wenn aber eine Substanz ausschließlich durch glomeruläre Filtration eliminiert wird, ist ihre im Urin ausgeschiedene Menge nur von zwei Größen abhängig: 1. Von der glomerulären Filtrationsrate und 2. von der Serumkonzentration (BAHLMANN 1970, CATTEL et al. 1967, DURÉ-SMITH 1970, VOEGELI et al. 1970, van WAES 1972). Diese Menge entspräche somit dem "filtered load" (Abb. 15).

Die Serumkonzentration des Kontrastmittels ist wiederum von der applizierten Kontrastmitteldosis abhängig (Abb. 16). DURÉ-SMITH (1970) konnte zeigen, daß bei langsamer Infusion von Kontrastmittelmengen, wie sie bei der Infusionsurographie zur Anwendung kommen, immer höhere Plasmaspiegel erzielt werden als bei der konventionellen Urographie mit einer einmaligen schnellen Injektion. Lediglich der Zeitpunkt der höchsten Plasmakonzentration wird später erreicht (Abb. 16).

Gemäß der Beziehung

$$\text{filtered load} = \text{glomeruläre Filtrationsrate} \times \text{Plasma-} \\ \text{konzentration}$$

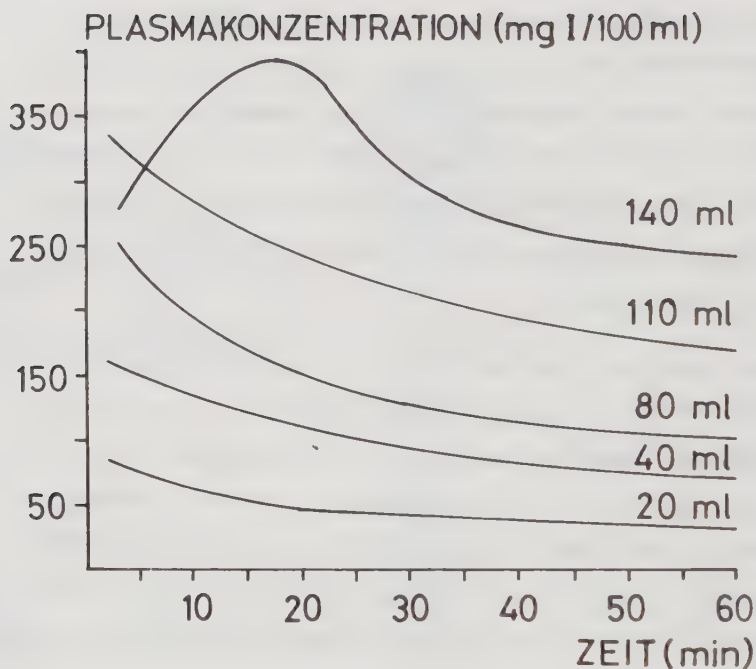


Abb. 16: Abhängigkeit der Kontrastmittel-Plasmakonzentration von der applizierten Kontrastmittelmenge und der Applikationsart.

Als Maß für die Kontrastmittelkonzentration wurde das Gesamtjod im Plasma bestimmt (Ordinate). Die oberste Kurve wurde nach Infusion des Kontrastmittels gewonnen, die anderen zeigen den Plasmaspiegelverlauf nach einmaliger schneller Injektion.

Aus DURÉ-SMITH et al. (1970).

muß die Eliminationskurve im Urin ein identisches Verhalten zeigen, da auch hier bei konstanter glomerulärer Filtrationsrate lediglich eine direkt proportionale Abhängigkeit von der Plasmakonzentration besteht. Die Richtigkeit dieser Überlegung konnte durch eine Reihe von Autoren nachgewiesen werden (BAHLMANN 1970, CATTEL et al. 1967, McCLENNAN et al. 1971a und b, DURÉ-SMITH 1970, van WAES 1972, VOGELI et al. 1970). Den charakteristischen Verlauf der Konzentrationen in Plasma und Urin zeigt Abb. 17.

Aus diesen Untersuchungsergebnissen und Überlegungen resultierte der Grundgedanke für die urographische Untersuchung mit höheren Kontrastmitteldosen bei eingeschränkter Nierenfunktion: Um bei eingeschränkter Nierenfunktion den gleichen "filtered load" zu erzielen wie bei Normalpersonen, muß eine entsprechend höhere Kontrastmittel-Plasmakonzentration erreicht werden. Auf diese Weise können bei verschiedenen glomerulären Filtrationsraten bis zu einem gewissen Grade einer Funktionseinschränkung gleiche Ausscheidungsmengen an Kontrastmittel im Urin erreicht werden (Abb. 18).

Natürlich kann diese theoretische Überlegung nicht ohne Einbeziehung der röntgenologischen Ausbeute angestellt werden. BAHLMANN (1970) konnte zeigen, daß eine signifikante Korrelation zwischen glomerulärer Filtrationsrate und Serumhalbwertszeit des Kontrastmittels besteht. Bei

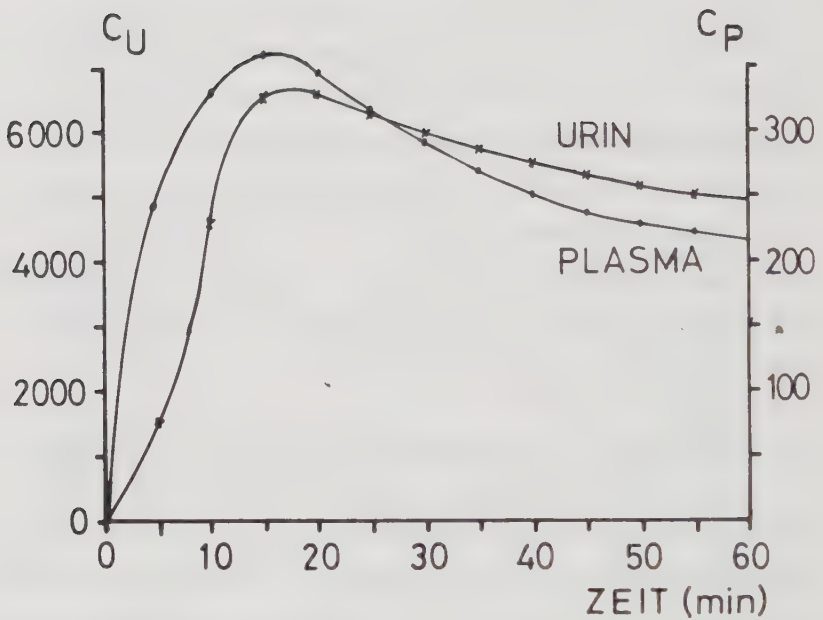


Abb. 17: Zeitlicher Verlauf der Kontrastmittelkonzentration in Plasma und Urin nach Infusion von trijodiertem Kontrastmittel.

C_U = Konzentration im Urin in mg Jod/100 ml.

C_P = Konzentration im Plasma in mg Jod/100 ml.

Der Anstieg der Urinkonzentration folgt der Plasmakonzentration mit einer Verzögerung von nur wenigen Minuten nach.

Aus DURÉ-SMITH et al. (1970).

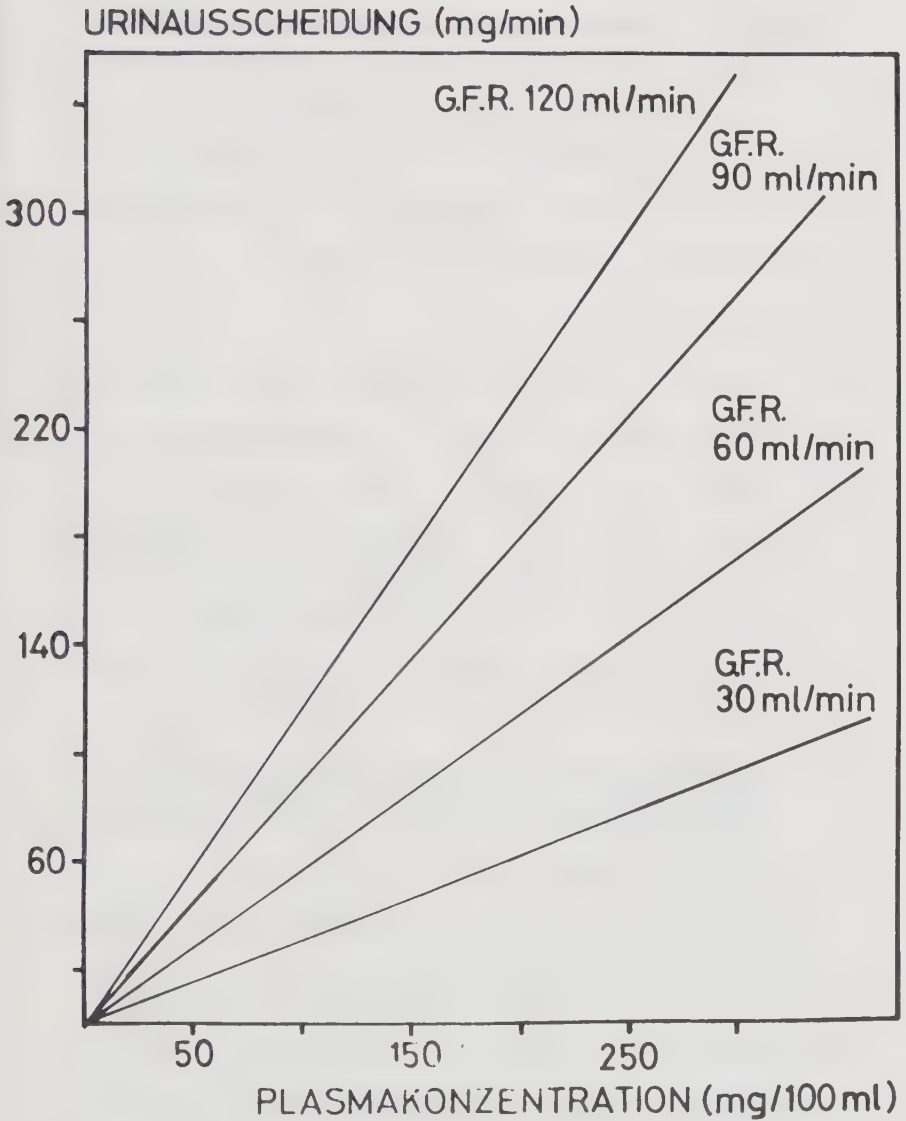


Abb. 18 (Legende siehe nächste Seite)

Legende zu Abb. 18:

Abhängigkeit zwischen Plasmakonzentration und Urinausscheidung von trijodierten Kontrastmitteln bei verschiedenen glomerulären Filtrationsraten (G.F.R.).

Durch Erhöhung der Plasmakonzentration läßt sich bis zu einem gewissen Grade bei niedriger G.F.R. die gleiche Ausscheidungsrate erzielen wie bei normaler G.F.R.

Patienten mit normaler Nierenfunktion fand sich für den intravasalen Verteilungsraum eine Halbwertszeit von 1.1 Stunden. Bei Patienten mit einer Inulinclearance von $37 \pm 6 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ betrug dieser Wert schon 3 Stunden und bei einer Clearance von $11 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ 8.7 Stunden. Den Verlauf der Plasmakonzentration in der Zeit bei verschiedenen Graden der Nierenfunktionseinschränkung zeigt Abb. 19.

Nach BAHLMANN (1970) kommt es bei eingeschränkter Nierenfunktion zu einem vermehrten Abstrom von Kontrastmittel aus dem intravasalen in den extravasalen Raum, da durch die anhaltend hohen Plasmaspiegel eine spätere Äquilibration beider Verteilungsräume erreicht wird. Bei normaler Nierenfunktion zeigt sich ein gegensinniges Verhalten, weil durch die rasche renale Elimination aus dem Intravasalraum eine schnellere Äquilibration erreicht und ein Konzentrationsgefälle vom Extra- zum

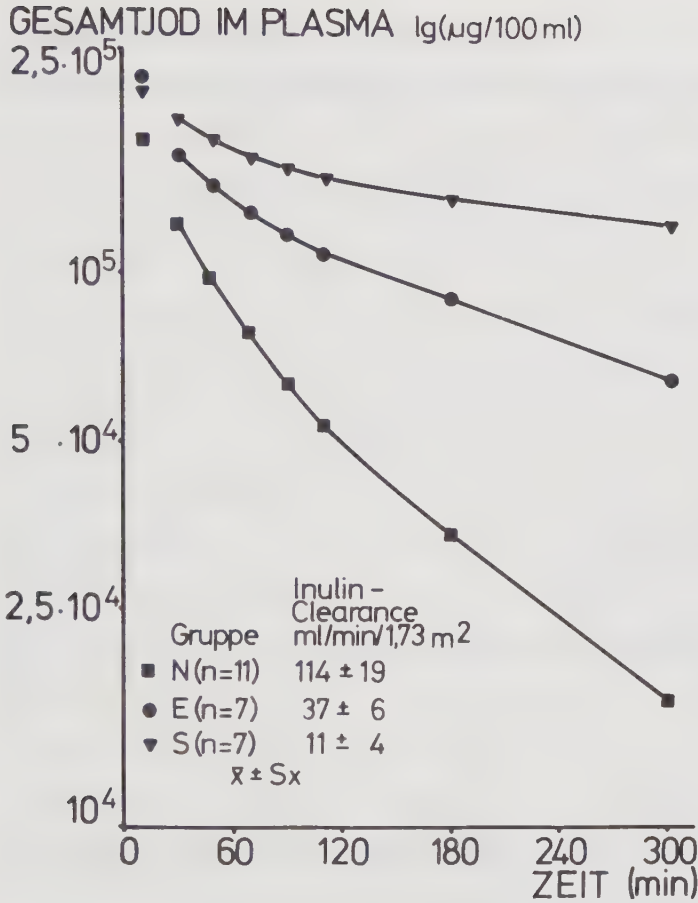


Abb. 19: Verlauf der Plasmakonzentration (Bestimmung des Gesamtjods) in Abhängigkeit von der Inulin-clearance.

Die Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigen einen deutlich langsameren Abfall der Plasmakonzentration.

Aus BAHLMANN (1970).

Intravasalraum aufgebaut wird. In diese Befunde fügen sich die Meßergebnisse zur renalen Eliminationskinetik des Kontrastmittels zwanglos ein. BAHLMANN (1970) fand eine enge negative Korrelation zwischen Halbwertszeit der renalen Kontrastmittelausscheidung und der glomerulären Filtrationsrate. Nach 1,7 Stunden bei normaler, 4,6 Stunden bei eingeschränkter und 13,9 Stunden bei stark eingeschränkter Nierenfunktion war die Hälfte der Kontrastmittelausscheidung im Urin erreicht. Dabei fanden sich die größten Unterschiede in der Kontrastmittel-elimination zwischen Nierengesunden und Niereninsuffizienten in den ersten Stunden nach der Applikation, während nach 72 Stunden in beiden Untersuchungsgruppen die Ausscheidung nahezu abgeschlossen war (Abb. 20).

Bei Niereninsuffizienz kommt es also von einem bestimmten Grade der Funktionseinschränkung an zu einer zunehmend geringeren Ausscheidung von Kontrastmitteln. Hinzu kommt das eingeschränkte oder aufgehobene Konzentrationsvermögen der insuffizienten Nieren. Somit bleibt bei stark eingeschränkter Nierenfunktion die für eine sichere röntgenologische Beurteilung notwendige Anreicherung des Kontrastmittels in Nierenparenchym und Nierenbecken-Kelch-System aus, da eine zu langsame Ausscheidung erfolgt. An diesem Punkte kann auch eine weitere Erhöhung der Kontrastmitteldosis keinen Erfolg mehr bringen.

Als Kriterium für den Grad der Niereninsuffizienz, bis zu dem der Einsatz der Infusionsurographie gerechtfertigt

KONTRASTMITTELAUSSCHIEDUNG (% der Dosis)

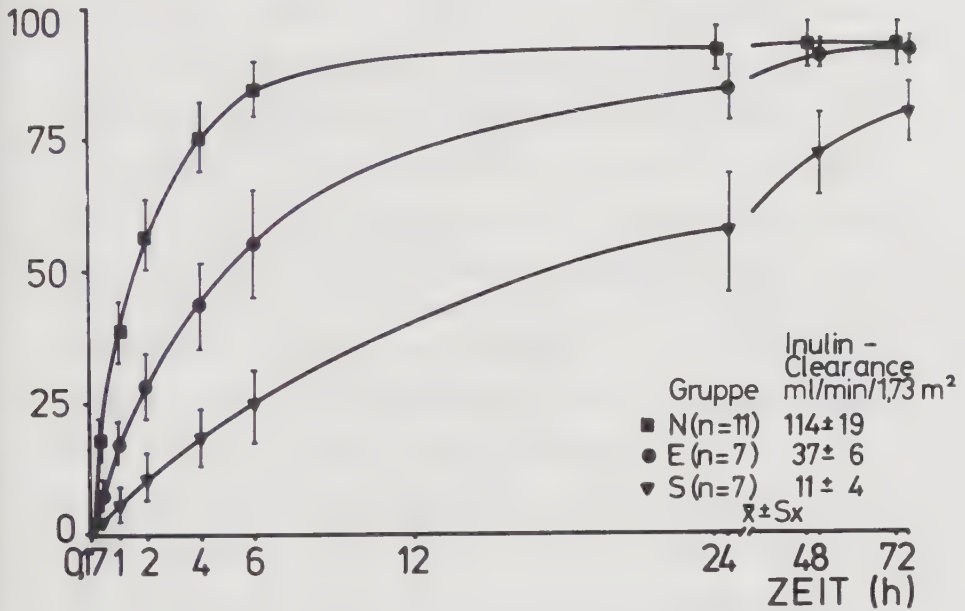


Abb. 20: Kontrastmittelausscheidung im Urin in

Abhängigkeit von der Inulinclearance.

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Gruppe S) liegt eine niedrigere, nahezu lineare Ausscheidungskinetik vor. In allen drei Gruppen ist die Ausscheidung nach 72 Stunden fast beendet.

Aus BAHLMANN (1970).

scheint, wird in der Literatur meistens der Serumkreatininspiegel angegeben. Eine Übersicht über die angeführten Werte gibt Tab. 8.

Diatrizoate und Inulin als Clearancesubstanzen ergeben nahezu identische glomeruläre Filtrationsraten (SCHLUNGBAUM 1962). Kontrastmittelkonzentration in Plasma und Glomerulumfiltrat sind identisch. Bei hohen Konzentrationen muß es hierdurch, da weder Reabsorption noch Sekretion erfolgen, zu einer diuretischen Wirkung des Kontrastmittels kommen. DURÉ-SMITH (1970) konnte diesen Effekt mit Hilfe der Kreatininverdünnung im Urin nachweisen (Abb. 21). Gleichzeitig wurde gezeigt, daß zwischen applizierter Kontrastmitteldosis und Ausmaß der diuretischen Wirkung ein enger Zusammenhang besteht (Abb. 22).

In der Pharmakokinetik der nierengängigen Kontrastmittel scheint die Eiweißbindung keine Rolle zu spielen. Nach Untersuchungen von LANGECKER (1954) und SCHOEN (1962) beträgt die Eiweißbindung 25 - 36 %. Die Bindung ist leicht reversibel und erfolgt vorwiegend durch Albumine. Dieser Befund wurde durch Untersuchungen von BAHLMANN (1970) bestätigt, der keine Beeinflussung der Dialysierbarkeit des Kontrastmittels durch die Eiweißbindung fand.

Tab. 8: Grenzwerte für die Indikation zur Infusions-
urographie. Zusammenstellung aus der Litera-
tur. Angaben in mg/100 ml. Int. = internes
Krankengut, uro. = urologisches Krankengut.
EU = eigene Untersuchungen, Lit. = Literatur-
zitat.

Autor	Jahr	Patienten	Kreatinin	Harn- stoff	Rest -N
BAHLMANN	1970	int.	EU	1.7	- -
BLOOMFIELD	1966	int./uro.	EU	-	- 400
BOPP	1971	int.	EU	-	- 120
GOTZE	1968	int./uro.	EU	-	- 160
HANSCHKE et al.	1969	uro.	EU	2.5	- -
HARTLEY	1966	int./uro.	EU	-	- 120
KLUMAIR et al.	1970	int./uro.	EU	5.0	- 120
LINDHEIMER	1968	int./uro.	EU	6.0	- 150
NAGEL	1966	uro.	EU	-	- 120
SCHEITHAUER	1968	int.	EU	5.0	60 -
SCHIMMERL	1966	int./uro.	EU	5.0	- 120
SCHMIEDT	1966	int./uro.	EU	2.5	80 -
SCHNEIDER	1966	-	Lit.	10.0	60 120
SCHWAMBORN et al.	1965	int./uro.	EU	5.0	60 -
SCOTT	1968	int./uro.	EU	-	100 -

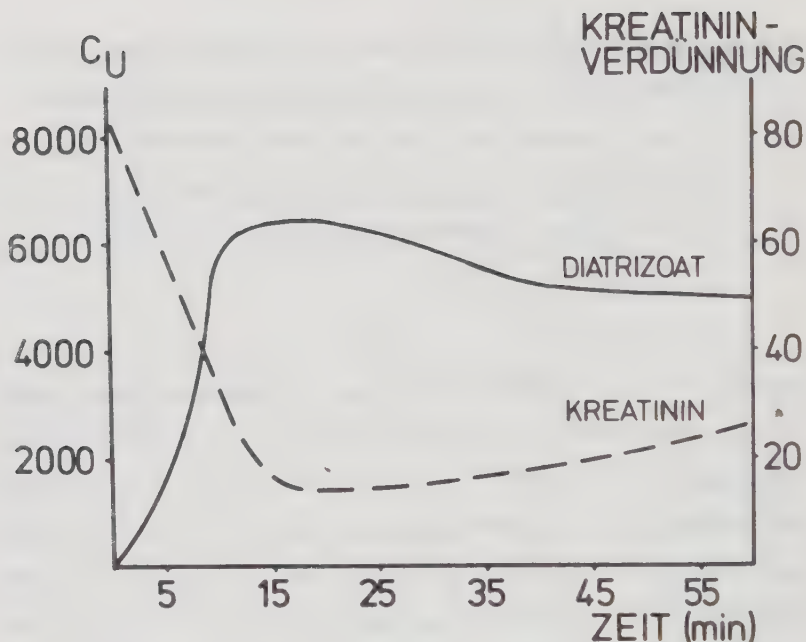


Abb. 21: Diuretische Wirkung des Kontrastmittels.

Von der Annahme ausgehend, daß die Urinkonzentration des Kreatinins bei gleichbleibender Diurese konstant ist, kann der Verdünnungseffekt (Kreatininverdünnung in % der Ausgangskonzentration) als Maß für eine Diuresesteigerung gelten.

Aus der Abbildung geht hervor, daß mit zunehmender Konzentration des Kontrastmittels im Urin (C_u in mg Jod/100 ml) eine zunehmende Verdünnung der Kreatininkonzentration im Urin bis auf 15 % des Ausgangswertes erreicht wird.

Aus DURE-SMITH et al. (1970).

% KREATININVERDÜNNUNG IM URIN

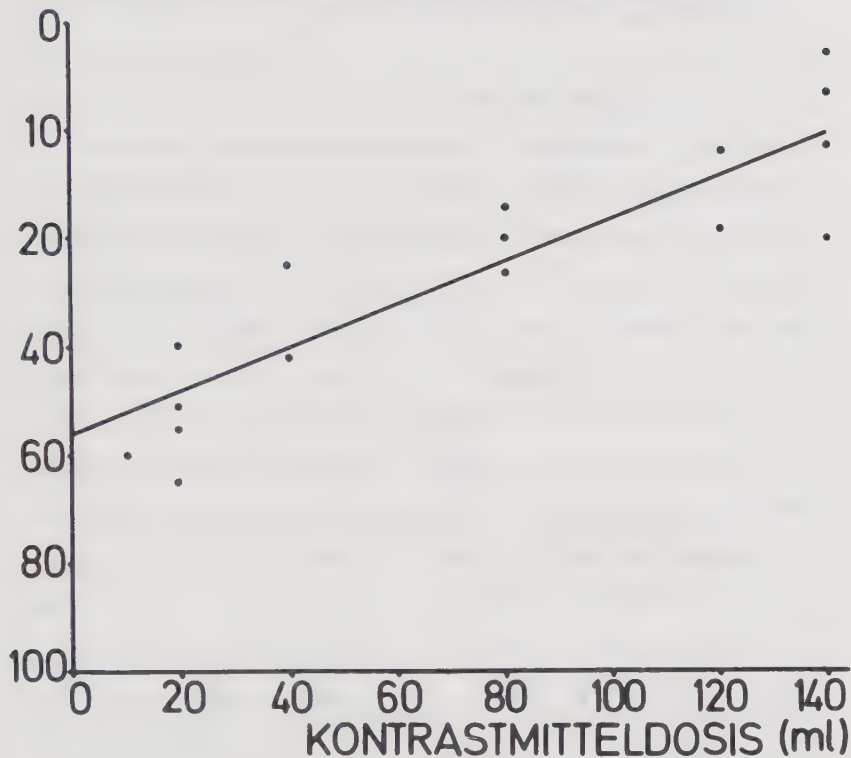


Abb. 22: Abhängigkeit zwischen applizierter Kontrastmitteldosis und diuretischer Wirkung.

Es zeigt sich eine lineare Abhängigkeit der Kreatininverdünnung (% der Ausgangskonzentration) als Maß für die Diurese von der applizierten Kontrastmitteldosis. Aus DURÉ-SMITH et al. (1970).

2. Nebenwirkungen nierengängiger Kontrastmittel.

Literatur - eigene Befunde.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, eine Aussage über die Wirkung großer Kontrastmittelmengen auf die glomeruläre Filtrationsrate zu machen. In der Literatur findet sich zwar eine große Anzahl von Publikationen über das breite Spektrum der Kontrastmittelnebenwirkungen, es liegen jedoch bisher nur wenig detaillierte Angaben über die Wirkung am Ort der stärksten Konzentrierung, der Niere, vor. Derartige Untersuchungen erschienen besonders wichtig, nachdem durch die Einführung der Infusionsurographie in zunehmendem Maße die Kontrastmittelapplikation auch bei bereits bestehender Schädigung der Nierenfunktion propagiert wurde.

In der Übersichtsarbeit von PENDERGRASS et al. (1958) fanden sich für den Zeitraum von 1942 bis 1952 bei insgesamt 6,372,200 Urographien 42 Todesfälle, was einer tödlichen Komplikationsrate von 1 auf 150,000 Urographien entspricht. Die Häufigkeit eines akuten Nierenversagens nach Infusionsurographien wurde von PENDERGRASS nicht mit erfaßt, so daß aus der bisher wohl umfassendsten statistischen Arbeit über Kontrastmittelnebenwirkungen keine spezielle Aussage über die Beeinträchtigung der Nierenfunktion abgeleitet werden kann. Auch in der Übersichtsarbeit von COLEMAN et al. (1964) findet sich keine gesonderte Betrachtung der Nierenfunktion. Bei

10,000 konventionellen Urographien fanden sich in 8.5 % der Fälle Nebenwirkungen; achtmal zeigte sich eine Schocksymptomatik, Todesfälle wurden keine beobachtet. COLIEZ et al. (1966) errechneten eine tödliche Komplikationsrate von 1 auf 33,000 Urographien bei insgesamt 300,000 Untersuchungen. Zur Wirkung des Kontrastmittels auf die Nierenfunktion wird dabei jedoch nichts gesagt. Lediglich WOLFROMM et al. (1966) weisen in einer 912,300 Urographien umfassenden Studie gesondert auf 2 Fälle von Anurie nach der Untersuchung hin. FROMMHOLD (1968) stellt in einer Betrachtung der Kontrastmittelnebenwirkungen fest, daß in dem Zeitraum von 1954 bis 1966 trotz Steigerung der applizierten Dosis keine Zunahme der Komplikationsraten zu verzeichnen sei und leitet aus dieser Beobachtung die absolute Unschädlichkeit der modernen nephrotopen Kontrastmittel ab. Andere Übersichtsarbeiten über Kontrastmittelnebenwirkungen (CANIGIANI 1970, EMM-RICH 1966, FISCHER 1970, FOCHER et al. 1969, SHEHADI 1966) vermögen ebenfalls die Frage nach der Wirkung auf die Nierenfunktion nicht befriedigend zu beantworten, da keine eingehendere Differenzierung der nichttödlichen Komplikationen erfolgte.

So muß bei der speziellen Diskussion der Wirkung von großen Kontrastmittelmengen auf die Nierenfunktion auf Einzelpublikationen zurückgegriffen werden (Tab. 9, Tab. 10). ALWALL et al. (1955) beobachteten neun Fälle von akutem Nierenversagen nach intravenöser und/oder retrograder

Tab. 9: Literaturangaben über akute Nierenversagen nach Infusionsurographien und konventionellen Urographien. Nierenins. = niereninsuffiziente Patienten, Nierenges. = nierengesunde Patienten, IU = Infusionsurogramm, i.v.U. = intravenöses, konventionelles Urogramm, a.Nv. = akutes Nierenversagen.

Autor	Jahr	Anzahl a.Nv.	d. Nierenfunktion v.d.Untersuchg.	IU i.v.U.
ALWALL et al.	1955	9	Nierenins. u. Nierenges.	i.v.U.
BERLYNE et al.	1962	1	Nierenins.	i.v.U.
BERGMANN et al.	1968	1	Nierenins.	IU
PILLAY et al.	1970	4	Nierenins.	IU (2) i.v.U.(2)

Urographie. In allen Fällen war der unmittelbare zeitliche Zusammenhang zur urographischen Untersuchung gegeben. Der direkte kausale Zusammenhang ließ sich naturgemäß nicht beweisen, mußte aber von diesen Autoren diskutiert werden. Es muß hervorgehoben werden, daß ALWALL et al. bei einem Teil der Patienten noch die mit stärkeren Nebenwirkungen belasteten diiodierten Kontrastmittel verwendeten. BERLYNE et al. (1962) berichteten über einen Fall von akutem Nierenversagen nach intravenöser Urographie mit einem Diatrizoat, bei dem ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Applikation des Kontrastmittels und dem nachfolgenden Nie-

renversagen bestand. Auch BERGMANN et al. (1968) berichteten in einer Kasuistik über einen Patienten mit akutem Nierenversagen nach einer Infusionsurographie mit Renografin (Diatrizoat). Die Autoren diskutieren bei diesem Fall einen Mechanismus, wie er von Plasmocytompatienten her vermutet wird: Intratubulärer Ausfall von Proteinen, zum Teil verursacht durch vorangehende Dehydration. Über vier ähnlich gelagerte Fälle berichteten PILLAY et al. (1970). In dieser Kasuistik handelte es sich um Diabetiker mit gleichzeitiger Niereninsuffizienz, die vor der intravenösen Urographie bzw. Infusionsurographie dursten mußten, wodurch eine gewisse Dehydration auftrat. Als Kontrastmittel kamen Diatrizoate zur Anwendung. In allen Fällen folgte der Urographie unmittelbar eine Oligurie mit Anstieg der Serumkreatininwerte. Bei zwei dieser Patienten kehrten die erhöhten Werte nicht auf den Ausgangswert zurück, so daß eine akut entstandene, dann persistierende Schädigung der Niere angenommen wurde. PILLAY et al. diskutieren den gleichen Entstehungsmechanismus des Nierenversagens wie BERGMANN et al.

Die angeführten Einzelpublikationen über die schwerste renale Komplikation nach Anwendung nephrotooper Kontrastmittel, das akute Nierenversagen, sollen darauf hinweisen, daß man in diesem Falle mit noch nicht bekannten Wirkungsmechanismen an der Niere zu rechnen hat.

In vielen Publikationen über renale Nebenwirkungen nierendängiger Kontrastmittel dienen Änderungen des Serumkreatinins, des Serumharnstoffs und der 24-Stunden-Clearance des endogenen Kreatinins als Parameter für das Ausmaß einer eventuellen Schädigung der Nierenfunktion. In der Tab. 10 sind die entsprechenden Angaben der Literatur zusammengestellt. Gemessen an der großen Zahl der urographischen Untersuchungen ist die Zahl von Beobachtungen faßbarer Änderungen gering. Die meisten Autoren fanden keine Änderungen der diskutierten Parameter. Dieser Befund steht im Einklang mit den hier vorgelegten Untersuchungsergebnissen (Tab. 5, Abb. 9, 11 und 12). Bei 25 untersuchten Patienten fanden sich keine signifikanten Änderungen des Serumharnstoffs. Das gleiche Ergebnis gilt bei 26 Patienten für das Serumkreatinin und bei 19 Patienten für die 24-Stunden-Clearance des endogenen Kreatinins. Auch bei einer Gruppierung der Befunde nach verschiedenen Graden der Nierenfunktionseinschränkung gemessen am Serumkreatinin vor der Infusionsurographie ändern sich diese Verhältnisse nicht.

Eine Betrachtung dieser Befunde allein unter dem Gesichtspunkt statistischer Signifikanz scheint nicht gerechtfertigt. Aus den eigenen Untersuchungen (Tab. 5) und der Literaturzusammenstellung in Tab. 10 geht eindeutig hervor, daß in Einzelfällen eine meist reversible negative Beeinflussung der Nierenfunktion auch am Serumkreatinin nachweisbar ist.

Tab. 10: Literaturangaben über Veränderungen von Serumkreatinin, Serumharnstoff und 24-Stunden-Kreatininclearance (Cl_{Kreat}) nach Infusionsurographien (IU) und konventionellen Urographien (i.v.U.). $\uparrow$ = Anstieg. $\downarrow$ = Abfall. $\emptyset$ = keine Veränderung. --- = keine Angaben. Die Zahlen hinter den Symbolen $\uparrow$, $\downarrow$ beziehen sich auf die Anzahl der Beobachtungen. Die Spalte "keine Verändg." gibt eine speziell die Nierenfunktion betreffende Aussage des Autors wider ohne Angabe der verwendeten Parameter. EU = eigene Untersuchungen.

Autor	Jahr	Krea- tinin	Harn- stoff	Cl_{Kreat}	keine verändg.	IU i.v.U.	Anzahl d. Patienten
BAHLMANN	1970 EU	$\emptyset$	---	$\downarrow(11)$	---	IU	25
BARTLEY et al.	1968 EU	$\uparrow(5)$	---	---	---	i.v.U.	161
BARTLEY et al.	1969 EU	$\emptyset$	---	---	---	i.v.U.	17
BECKER	1969 EU	---	---	---	+	IU	21
BISHOP et al.	1964 EU	---	---	---	+	i.v.U.	117
FULTON et al.	1969 EU	$\emptyset$	---	$\emptyset$	---	IU	20
GÖTZE	1968 EU	$\emptyset$	$\emptyset$	---	---	IU	138
GUP et al.	1966 EU	---	$\emptyset$	$\downarrow(8)$	---	IU	10
HEMMATI et al.	1971 EU	$\uparrow(19)$	---	---	---	IU	51
KLUMAIR et al.	1970 EU	---	$\uparrow(-)$	---	---	IU	80
SCHENCKER	1964	---	---	---	+	IU	---
SCHIMMERL	1966	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	---	IU	---
SCHWARTZ et al.	1963 EU	$\uparrow(5)$	---	---	---	i.v.U.	90
SUNDER et al.	1971	$\uparrow(-)$	---	---	---	IU	---
WHITESEL et al.	1964 EU	$\uparrow(1)$	---	---	---	IU	25
WITT et al.	1966 EU	$\uparrow(1)$	$\uparrow(1)$	---	---	IU	68

Allerdings muß dabei kritisch in Betracht gezogen werden, daß es sich bei diesen Nierenfunktionsverschlechterungen um fortschreitende Prozesse bei einer als Grunderkrankung bestehenden Nephropathie handeln könnte. Eine solche progrediente Nierenerkrankung lag in den meisten Fällen der Tab. 10 und nahezu bei allen Patienten der eigenen Untersuchung vor. Es ist deshalb in vielen Fällen nicht sicher möglich, zwischen Kontrastmittelwirkung und Fortschreiten der Grundkrankheit zu differenzieren.

Drei Argumente lassen sich aber für eine direkte Kontrastmittelwirkung auf die diskutierten Parameter anführen:

- a) Die Reversibilität der Schädigung bei Nierenkranken.
- b) Das Vorkommen reversibler Änderungen bei Nierengesunden.
- c) Der zeitliche Zusammenhang zwischen Änderungen im Serumharnstoff, Serumkreatinin und der Kreatininclearance und der Kontrastmittelapplikation.

Möglicherweise ist für die geringe prozentuale Häufigkeit von beobachteten Veränderungen dieser Parameter nach Infusionsurographien auch die Unempfindlichkeit der gewählten Parameter selbst verantwortlich, da es sich nur um kurzfristige, reversible Veränderungen handelt. Diese Überlegung würden die Befunde der vorliegenden Arbeit bestätigen.

Bleibende Erhöhungen des Serumkreatinins wurden nur in wenigen Fällen von SCHWARTZ et al. (1963) und PILLAY et al.

(1970) beschrieben. Eine krankheitsbedingte Progression einer schon vorbestehenden Niereninsuffizienz konnte dabei nicht ausgeschlossen werden.

Mit Hilfe der ^{51}Cr -EDTA-Slope-Clearance konnte in der eigenen Untersuchung im Gegensatz zu den Beobachtungen unter Verwendung von Serumkreatinin, Serumharnstoff und Kreatininclearance in jedem Falle eine deutliche Beeinflussung der Nierenfunktion durch Infusion von 250 ml eines nierengängigen Kontrastmittels nachgewiesen werden. In der Gesamtzahl der untersuchten Patienten zeigte sich in den ersten 6 Stunden nach der Infusion eine passagere, reversible Reduktion der ^{51}Cr -EDTA-Clearance auf im Mittel $81.9 \pm 16.7\%$ der Ausgangsclearance (Tab.4, Abb.6). In einer weiteren Clearanceperiode 6 bis 9 Stunden nach Applikation des Kontrastmittels fand sich als Zeichen der Reversibilität des Vorganges eine teilweise überschießende Normalisierung der glomerulären Filtration auf im Mittel $102.4 \pm 23.1\%$ des Ausgangswertes (Tab.4, Abb.7).

Um aussagekräftige Vergleiche zwischen den eigenen Befunden und den Clearanceuntersuchungen anderer Autoren (BAHLMANN 1970, BAHLMANN et al. 1973, McCHESNEY et al. 1957, EGGERT 1968, KLEIN et al. 1967, LÉLEK 1971a) anstellen zu können, wurde die Änderung der Nierenfunktion in Abhängigkeit von der Ausgangsfunktion betrachtet, als deren Maß die Clearanceperiode vor der Applikation des Kontrastmit-

tels angesehen wurde (Tab. 4, Abb. 6 und 7). Es errechnete sich eine negative, statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Grade der Niereninsuffizienz und dem Ausmaß der Reduktion der ^{51}Cr -EDTA-Clearance für die Periode bis 6 Stunden nach Gabe des Kontrastmittels. Der Abfall der glomerulären Filtration war um so geringer, je ausgeprägter die vorbestehende Niereninsuffizienz war. Dieser Befund stimmt annähernd mit den Untersuchungsergebnissen von BAHLMANN (1970, 1973) überein.

BAHLMANN teilte bei seinen Untersuchungen das Patientengut in drei Gruppen ein: Gruppe N mit normaler Inulinclearance, Gruppe E mit einer Inulinclearance zwischen 28 und 46 ml/min/1.73 m² und Gruppe S mit einer Inulinclearance zwischen 6 und 16 ml/min/1.73 m². Mit Hilfe der Inulinclearance und der Clearance des endogenen Kreatinins konnte BAHLMANN nur bei den Gruppen N und E einen Abfall der glomerulären Filtrationsrate feststellen, der in der Gruppe E statistisch signifikant war, bei den Normalpersonen der Gruppe N jedoch wegen der großen Streuung der Einzelwerte nicht statistisch gesichert werden konnte.

Im Gegensatz zu den in der vorliegenden Arbeit gesicherten Befunden betreffen die von BAHLMANN erhobenen statistisch signifikanten Differenzen in den Clearancewerten vor und nach Infusionsurographie nicht den Zeitraum unmittelbar im Anschluß an die Kontrastmittelinfusion. Nur unter Einbeziehung von Einzelwerten der gesamten 72-stündi-

gen Beobachtungsperiode nach der Infusionsurographie wurde die Reduktion der glomerulären Filtration in den Untersuchungen von BAHLMANN statistisch signifikant. In den ersten 2 Stunden nach Applikation des Kontrastmittels war diese statistische Signifikanz nicht nachweisbar.

Dieser Befund entspricht nicht den Ergebnissen der vorliegenden eigenen Untersuchung, in der sich die Reduktion der glomerulären Filtrationsrate auf 81.9 ± 16.7 % der Ausgangsclearance gerade in den ersten Stunden nach der Urographie vollzieht und sich 6 Stunden danach wieder normalisiert hat. Eine befriedigende Erklärung für die Diskrepanz zwischen den Befunden BAHLMANNs und den hier vorgelegten läßt sich nicht geben.

Ähnliche Ergebnisse wie die der vorliegenden Arbeit konnten McCHESNEY und Mitarbeiter (1957) an Hunden erzielen. Unter Gabe verschieden hoher Dosen Diatrizoats (0.5, 2.5 und 5.0 g/kg Körpergewicht) prüften die Autoren das Verhalten der Nierenfunktion vor und nach Applikation des nierengängigen Kontrastmittels an Hand der Inulin- und PAH-Clearance. Bei einer Dosierung von 0.5 g/kg fanden McCHESNEY und Mitarbeiter eine Senkung der PAH-Clearance um 7 ± 4 % und der Inulinclearance um 4 ± 4 % des Ausgangswertes. Bei der nächst höheren Dosierung (2.5 g Diatrizoat/kg) betrugen diese Werte 2 ± 8 % (PAH) und 14 ± 5 % (Inulin).

In beiden Gruppen erwies sich die Differenz "vor Infusion" - "nach Infusion" als nicht signifikant. Erst bei einer Dosierung von 5 g Diatrizoat/kg Körpergewicht kam es zu einer signifikanten Senkung der PAH- und Inulin-clearance um $17 \pm 9 \%$ bzw. $14 \pm 6 \%$ des Ausgangswertes. Die Reduktion der Clearance vollzog sich bei den Hunden in der Phase unmittelbar nach Kontrastmittelapplikation. 24 Stunden später hatten sich die Clearancewerte nahezu normalisiert.

KLEIN et al. (1967) konnten am Menschen ähnliche Befunde erheben wie McCHESNEY et al. an Hunden. Auch KLEIN und Mitarbeiter beobachteten nach der Urographie eine passagere Reduktion der Inulin- und PAH-Clearance, die statistisch allerdings nicht signifikant war. Untersucht wurden 20 Patienten mit normalem oder nur geringgradig erhöhtem Serumkreatinin.

LELEK (1971a) konnte bei 7 Hunden unter Beobachtung der Clearance des endogenen Kreatinins und der PAH-Clearance keine signifikante Änderungen dieser Parameter nach Diatrizoatapplikation nachweisen.

Zu gleichen Befunden kam EGGERT (1968) bei Untersuchungen am Menschen, allerdings wurden bei diesen Untersuchungen nur 20 ml eines nierengängigen Kontrastmittels in Form einer einmaligen Injektion appliziert.

Stellt man die mit der $^{51}\text{Cr-EDTA}$ -Slope-Clearance gewonnenen Untersuchungsergebnisse den Befunden der aufgezeigten

Literatur gegenüber, so finden sich übereinstimmende und deutlich abweichende Ergebnisse. Als Ursache für diese Diskrepanzen könnten zwei Tatsachen verantwortlich sein:

- a) Es besteht eine ausgeprägte individuelle Verschiedenheit in der Reaktionsfähigkeit der Nieren auf große Kontrastmittelmengen, worauf McCHESNEY und HOPPE (1957) besonders hinweisen.
- b) Die ungenügende Anzahl exakter Clearancestudien läßt wegen der großen Schwankungsbreite der individuellen Reaktion keine deutliche Tendenz erkennen.

Es kann aber festgestellt werden, daß in der Gesamtheit der Clearancestudien vor und nach Kontrastmittelgabe - einschließlich der vorliegenden Arbeit - von 95 Fällen 31 % eine kurzfristige Reduktion der glomerulären Filtration zeigen. Die in Tierversuchen gewonnenen Ergebnisse liegen in der gleichen Größenordnung (BAHLMANN 1970, McCHESNEY et al. 1957, EGGERT 1968, KLEIN et al. 1967, LÉLEK 1971a).

3. Mögliche Ursachen der Reduktion der Nierenfunktion nach Infusionsurographien

Nach den vorliegenden Befunden der eigenen Untersuchung muß angenommen werden, daß die Infusion von 250 ml Diazotrizoat in jedem Falle zu einer kurzfristigen Reduktion

der glomerulären Filtration führt. Folgende Ursachen müssen diskutiert werden:

a) Fehlbe fund durch die angewandte Clearance methode:

Bei der Diskussion der Ursachen muß die Frage vorangestellt werden, ob die Methode selbst die nachgewiesene Steigungsänderung im Verlauf der Serumaktivitätskurven hervorruft (Abb. 2). Nach den Erfahrungen von KUNI und GRAUL (1967b) ließ sich bisher bei der Auswertung der ^{51}Cr -EDTA-Clearance im Slope ein Effekt wie nach Infusion von Kontrastmittel nicht nachweisen. Auch in der vorliegenden Untersuchung ließ sich in den Beobachtungszeiträumen vor den Infusionsurographien eine unabhängige Änderung der Eliminationskonstanten für das ^{51}Cr -EDTA nicht erkennen. Der konstante monoexponentielle Abfall der Serumaktivität eine Stunde nach Injektion der radioaktiven Clearancesubstanz änderte sich nur im Anschluß an die Kontrastmittelinfusion (Abb. 2). Man kann so mit großer Sicherheit annehmen, daß die Änderung der Eliminationskonstanten nach der Infusion kein in der Clearance-methode begründeter Effekt ist.

b) Volumenverlust durch die diuretische Wirkung des Kontrastmittels:

Die glomerulär filtrierte Kontrastmittel verursachen eine osmotische Diurese (BAHLMANN 1970, DURÉ-SMITH 1970,

SOMMERKAMP et al. 1966). So könnte für die vorliegende Untersuchung diskutiert werden, daß die Zufuhr von 250 ml Diatrizoat zu einem erhöhten Flüssigkeitsverlust über die Nieren führt. Eine dadurch verursachte akute Abnahme des Extrazellulärtraumes, d.h. des Verteilungsraumes für ^{51}Cr -EDTA würde zwanglos die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate erklären, denn die Slope-Clearance errechnet sich aus der Eliminationskonstanten mal dem Verteilungsvolumen (KUNI et al. 1967b).

Einer solchen Argumentation können zwei Tatsachen entgegengehalten werden:

I. Die untersuchten Patienten befanden sich in einem Stadium ausgeglichenen Wasserhaushaltes. Sie hatten in der Regel vor der Infusionsurographie nicht gedurstet; es bestand also keine Dehydration. Der Wasserverlust durch eine kurzfristig gesteigerte Diurese reicht nicht aus, bei den Patienten mit ausgeglichenem Wasserhaushalt einen Abfall der glomerulären Filtrationsrate auf 81.9 % des Ausgangswertes zu erklären. Nach den Untersuchungen von SOMMERKAMP et al. dauert die diuretische Wirkung von 200 ml Diatrizoat nur ca. 20 Minuten bei Nierengesunden und macht maximal + 6 % des Ausgangswertes aus. Bei Niereninsuffizienten hält die diuretische Wirkung länger an; es fanden sich Steigerungen der Diurese um maximal 300 % des Ausgangswertes. Trotzdem kann der Wasserverlust durch gesteigerte Diurese in der eigenen Untersu-

chung nicht als Erklärung für eine Reduktion der ^{51}Cr -EDTA-Clearance herangezogen werden. Es wäre sonst zu erwarten, daß gerade bei niereninsuffizienten Patienten die Reduktion der Clearance stärker ausfiele als bei nierengesunden. Nach den vorliegenden Ergebnissen finden sich jedoch genau umgekehrte Verhältnisse.

II. In der eigenen Arbeit wurde an Hand des Hämatokrits nachgewiesen, daß durch die Infusion von 250 ml Kontrastmittel kein mit dieser Methode nachweisbarer intravasaler Volumenverlust verursacht wurde. Ein signifikanter Anstieg des Hämatokrits war lediglich zwischen der Clearanceperiode vor und 6 bis 9 Stunden nach der Infusion des Kontrastmittels nachweisbar. In dieser Periode hatte sich die ^{51}Cr -EDTA-Clearance aber bereits wieder normalisiert. An den Veränderungen des Hämatokrits spiegelt sich somit kein ursächlicher Zusammenhang zwischen Reduktion der glomerulären Filtrationsrate und Volumenverlust durch gesteigerte Diurese wider.

c) Anstieg der Plasmaosmolalität nach Verabreichung des Kontrastmittels:

Als weitere mögliche Ursache für eine negative Beeinflussung der Nierenfunktion muß ein Anstieg der Plasmaosmolalität diskutiert werden. Nach VERNEY (1946) genügt eine Erhöhung der Plasmaosmolalität um 2 %, um eine Drosselung des Urinflusses über die Osmoregulation hervorzurufen. In

den Clearanceperioden vor und unmittelbar nach Applikation des Kontrastmittels konnte in der eigenen Untersuchung ein signifikanter Anstieg der Plasmaosmolalität weder in venösem noch in arteriellem Blute nachgewiesen werden (Tab. 7). Der Anstieg lag immer unter 2 %. Diese Befunde stimmen mit entsprechenden Untersuchungen von BAHLMANN (1970) und ISERI et al. (1965) überein.

Die Veränderung der Plasmaosmolalität nach Kontrastmittelinfusion scheidet somit als Ursache für eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion aus.

d) Direkte Wirkung des Kontrastmittels auf die Niere:

Man ist wahrscheinlich berechtigt, nachdem extrarenale Ursachen für den passageren Abfall der ^{51}Cr -EDTA-Clearance nach Infusionsurographie auszuschließen sind, eine direkte Wirkung des Kontrastmittels auf die Niere anzunehmen.

Aus Untersuchungen bei Angiographien sind Wirkungen auf die Gefäße bekannt, die theoretisch als Erklärung herangezogen werden können. So konnten HOFERICHTER et al. (1968) in einer experimentellen Studie an Hunden nachweisen, daß nach intraaortaler Injektion von Kontrastmitteln 1.) der systemische Blutdruck systolisch um 50 mmHg und diastolisch um 30 mmHg über Stunden anhaltend abfällt und 2.) die Durchblutung der Arteria renalis

im Mittel um 30 % sinkt. In extremen Fällen fand sich eine anhaltende Senkung dieses Wertes auf nur 37 % des Ausgangswertes. Ähnliche Befunde aus weiteren tierexperimentellen Untersuchungen und Untersuchungen am Menschen stammen von FISCHER et al. (1965), FRIESINGER et al. (1965), HILAL (1966), MAURER et al. (1967) und MEANEY et al. (1966). AUSTEN und Mitarbeiter (1964) konnten ebenfalls an Hunden bei der Aortographie eine periphere Hypotension nachweisen, während sich im regionalen Gebiet der Pulmonalgefäße eine Vasokonstriktion fand. Die Reaktion verschiedener Gefäßgebiete auf Kontrastmittel fällt also verschieden aus.

So könnte die Reduktion der glomerulären Filtration nach Gabe von Kontrastmitteln, die übrigens von METYS et al. (1971) auch bei der abdominellen Aortographie gefunden wurde, auf zwei vaskuläre Wirkungsmechanismen zurückgeführt werden, die sich in ihrer Wirkung summieren:

I. Periphere Hypotension durch Vasodilatation.

II. Lokale Vasokonstriktion mit verminderter Durchblutung der Arteria renalis und der Glomeruli.

Eine Kontraktion der Arteria renalis während der Angiographie wurde von MEANEY et al. (1966) nachgewiesen. Auch in den Arbeiten von LÉLEK (1968) und LÉLEK et al. (1971b) finden sich Hinweise auf die Rolle der Minderdurchblutung der Niere bei postangiographischen Nieren-

schäden. Diese Autoren konnten nach Aortographie bei Hunden mittels Tuscheinjektionen in die Arteria renalis morphologisch einwandfrei ischämische Bezirke in der Niere nachweisen, die nach vorheriger Applikation von Sympathikolytika weniger ausgeprägt waren. LÉLEK konnte zeigen, daß die Ischämie nicht auf das morphologische Substrat einer Thrombosierung der Gefäße zurückgeführt werden kann. Vielmehr zeigte sich ein Rückgang der ischämischen Bezirke mit zunehmendem zeitlichen Abstand zwischen morphologischer Untersuchung und Angiographie, d.h. es mußte sich um funktionelle Mechanismen gehandelt haben.

Die Anflutung des Kontrastmittels bei der Infusionsurographie erreicht zwar nicht die Werte einer Angiographie, jedoch liegt der Schluß nahe, die gleichen Mechanismen wie bei der Angiographie ursächlich für eine Beeinflussung der Nierenfunktion verantwortlich zu machen. Denn genau wie in den Arbeiten von LÉLEK und METYS konnte auch bei den Untersuchungen mit der ^{51}Cr -EDTA-Clearance während der Infusionsurographie nur eine kurzfristige negative Beeinflussung der glomerulären Filtrationsrate nachgewiesen werden. Der länger anhaltende Effekt nach Angiographien läßt einen direkten Zusammenhang zwischen Ausmaß der Nierenfunktionsbeeinträchtigung und der Höhe der Kontrastmittelkonzentration am Ort der Wirkung vermuten.

Eine befriedigende Erklärung für den eigenen Befund, daß nämlich die glomeruläre Filtration um so weniger reduziert wird, je stärker die vorbestehende Niereninsuffizienz ist, läßt sich nicht geben. Will man diesen Befund ebenfalls über eine herabgesetzte Nierendurchblutung erklären, muß ein vermindertes Reaktionsvermögen der vorgeschädigten Niere angenommen werden.

F. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG

Mit der ^{51}Cr -EDTA-Clearance im Slope wurde bei 32 Patienten eine kurzfristige Reduktion der glomerulären Filtrationsrate auf 81.9 % des Ausgangswertes nach Infusion von 250 ml Diatrizoat zur Infusionsurographie nachgewiesen. Die Reduktion war 6 Stunden nach der Infusion nicht mehr nachweisbar. Als funktionelle Ursache wird eine lokale Vasokonstriktion mit Minderdurchblutung der renalen Gefäße diskutiert.

Aus den Befunden der vorliegenden Untersuchung wird geschlossen, daß eine langanhaltende oder bleibende Schädigung der Nierenfunktion nach Infusionsurographien mit Diatrizoaten in der Regel nicht zu erwarten ist. Die kurzfristige Reduktion der glomerulären Filtrationsrate hat sich in der vorliegenden Untersuchung als klinisch bedeutungslos erwiesen, muß jedoch bei den in der Literatur berichteten akuten Nierenversagen nach Urographien als ätiologischer Faktor mit in Betracht gezogen werden.

G. LITERATURVERZEICHNIS

ALBERT, L.:

Urographische Untersuchungen nach intravenöser Zufuhr
10%iger Mannitlösung.

Z.Urol. 60 (1967) 745-757.

ALWALL, N., P. ERLANSON, A. TORNBERG:

The clinical course of renal failure occuring after
intravenous urography and/or retrograde pyelography.

Casuistics of 11 cases (including 7 deaths).

Acta med.scand. 152 (1955) 163-173.

AUSTEN, W.G., B.R. WILCOX, H.W. BENDER:

Experimental studies of the cardiovascular responses
secondary to the injection of angiographic agents.

J.thorac.cardiovasc.Surg. 47 (1964) 356-366.

BAHLMANN, J.:

Untersuchungen über die Beziehungen zwischen jodhaltigen
Kontrastmitteln und Nierenfunktion und über die Elimina-
tion jodhaltiger Kontrastmittel während der Hämodialyse
beim Menschen.

Habilitationsschrift Hannover 1970.

BAHLMANN, J., H.J. GOLLNISCH:

Nierenfunktion nach Infusionspyelographie.

Klin.Wschr. 51 (1973) 275-282.

BANDAUER, K., K. BANDTLOW, G. RICCABONA:

Isotopen-nephrographische Untersuchungen über den Ein-
fluß großer Kontrastmittelmengen bei der Infusionsuro-
graphie.

Urologe 7 (1968) 330-332.

BARKE, R.:

Kontrastmittelzwischenfälle.

Radiol.diagn. 5 (1964) 513-526.

BARKE, R.:

Röntgenkontrastmittel: Chemie, Physiologie, Klinik.

VEB Teorg Thieme, Leipzig, 1970.

BARTLEY, O., U. BENGTSSON, S. STATIN:

Urography in relation to renal function.

Acta radiol., Stockh. 7 (1968) 289-298.

BARTLEY, O., U. BENGTSSON, G. CEDERBOM:

Renal function before and after urography and angiography with large doses of contrast media.

Acta radiol., Stockh. 8 (1969) 9-16.

BEALES, J.S.M., M.C. PEARSON, H.M. SAXTON:

A comparison of Conray 420 und Urovison with special reference to the minor side-effects.

Brit.J.Radiol. 42 (1969) 419-422.

BECKER, J.A.:

Drip infusion pyelography.

Amer.J.Roentgenol. 98 (1966) 96-101.

BERGMANN, L.A., M.R. ELLISON, G. DUNEA:

Acute renal failure after drip-infusion pyelography.

New Engl.J.Med. 279 (1968) 1277.

BERLYNE, N., G.M. BERLYNE:

Acute renal failure following intravenous pyelography with Hypaque.

Acta med.scand. 171 (1962) 39-41.

BINZ, A., C. RÄTH:

Über biochemische Eigenschaften von Derivaten des
Pyridins und Chinolins.

Biochem.Z. 203 (1928) 218.

Z.n. BARKE, R.: Röntgenkontrastmittel.

VEB Teorg Thieme, Leipzig, 1970, S.23.

BISHOP, R.C., D.R. HEETDERKS, B.H. STEWART:

Excretory urography in the azotemic patient: a revised
technique.

J.Urol. 91 (1964) 441-443.

BLOOMFIELD, J.A.:

Infusion pyelography in renal insufficiency.

Aust.Radiol. 10 (1966) 49-54.

BOPP, J.:

Das Infusionsurogramm in der ambulanten Praxis.

Med. Welt 22 (1971) 1004-1006.

BRIEN, T.G., R.O. 'HAGAN, F.P. MULDOWNNEY:

Chromium-51-EDTA in determination of glomerular
filtration rate.

Acta radiol., Stockh. 8 (1969) 523-529.

BÜCHELER, E.:

Zur Anwendung größerer Kontrastmittelmengen zur Aus-
scheidungsurographie.

Radiologe 6 (1966) 194-200.

CALAFATI, F., V. GASPARINI:

L'urografia prolungata e le sue indicazioni.

Minerva med. 51 (1960) 2726-2733.

CANIGIANI, G.:

Der Kontrastmittelzwischenfall.

Wien.med.Wschr. 120 (1970) 33-35.

CATTEL, W.R., I.K. FRY, A.G. SPENCER, P. PURKISS:

Excretion urography. I - Factors determining the excretion of Hypaque.

Brit.J.Radiol. 40 (1967) 561-571.

CHANTLER, C., E.S. GARNETT, V. PARSONS, N. VEALL:

Glomerular filtration rate measurement in man by the single injection method using ^{51}Cr -EDTA.

Clin.Sci. 37 (1969) 169-180.

CHAMBERLAIN, M.J., T. SHERWOOD:

The extra-renal excretion of diatrizoate in renal failure.

Brit.J.Radiol. 39 (1966) 765-770.

McCHESNEY, E.W., J.O. HOPPE:

Studies of the tissue distribution and excretion of sodium diatrizoate in laboratory animals.

Amer.J.Roentgenol. 78 (1957) 137-144.

McCLENNAN, B.L., J.A. BECKER, W.E. BERDON:

Excretory urography: Choice of contrast material-experimental.

Radiology 100 (1971a) 585-590.

McCLENNAN, B.L., J.A. BECKER:

Excretory urography: Choice of contrast material-clinical.

Radiology 100 (1971b) 591-595.

COLEMAN, W.P., S.F. OCHSNER, B.E. WATSON:

Allergic reactions in 10,000 consecutive intravenous urographies.

Sth.med.J. (Bgham., Ala.) 57 (1964) 1401-1404.

COLIEZ, R.T., J. BERNARD, F. DEGAND, N. ARVAY:

Les accidents et dangers des substances de contraste dans l'exploration du système urinaire.

J.Radiol.Electrol. 47 (1966) 358-361.

DAVIDSON, A.J., J.A. BECKER, N. ROTHFIELD, G. UNGER, D.R. PLOCH:

An evaluation of the effect of high-dose urography on previously impaired renal and hepatic function in man. Radiology 97 (1970) 249-254.

DOMBROWSKI, H., E. VIELHAUER, O. VOGT:

Überlegungen zum idealen intravenösen Urogramm.

Urologe 11 (1971) 154-160.

DONATH, A.:

The simultaneous determination in children of glomerular filtration rate and effective renal plasma flow by the single injection clearance technique.

Acta paediat.scand. 60 (1971) 512-520.

DURÉ-SMITH, P.:

Drip infusion and routine urography: a comparative trial.

Brit.J.Radiol. 39 (1966) 655-661.

DURÉ-SMITH, P.:

The dose of contrast medium in intravenous urography: a physiologic assesment.

Amer.J.Roentgenol. 108 (1970) 691-697.

EGGERT, A.:

Zur Frage der Beeinflussung von Diurese, Glomerulum-filtration und renaler Plasmadurchströmung durch Iothalamate beim Menschen.

Med.Diss. Hamburg (1968).

EIDE, I.:

Renal excretion of ^{51}Cr -EDTA studied with stop flow technique.

Scand.J.clin.Lab.Invest. 26 (1970) 373-380.

EMMRICH, J.:

Kontrastmittelschäden (Ursachen und Verhinderung).

Hippokrates 37 (1966) 821-828.

ERD, W., W. FRITZER, R. HÖFER, H.J. OEI, G. PFEIFFER:

Vergleichende Untersuchungen der renalen Clearance mit Inulin, PAH, Cr-51-EDTA und J-125-Hippuran.

Wien.Z.inn.Med. 50 (1969) 106-111.

FAVRE, H.R., A.J. WING:

Simultaneous ^{51}Cr edetic acid, inulin, and endogenous creatinine clearances in 20 Patients with renal disease.

Brit.med.J. 1968/I, 84-86.

FIEGEL, P., D. HÖFFLER, D. MÜLLER, L. HORBACH:

Die ^{51}Cr -EDTA-Totalclearance in der klinischen Routine.

Aktuelle Probleme der Dialyseverfahren und der Niereninsuffizienz,

IV. Symposium, Innsbruck 1971.

FISCHER, H.:

Nebenwirkungen von Röntgenkontrastmitteln.

Med.Klin. 65 (1970) 501-506.

FISCHER, H.W., S.H. CORNELL:

The toxicity of the sodium and methylglucamine salts of diatrizoate, iothalamate, and metrizoate.

Radiology 85 (1965) 1013-1021.

FOCHEM, K., R. BREHM:

Der Kontrastmittelzwischenfall.

Wien.klin.Wschr. 81 (1969) 167-169.

FRIEDENBERG, M.J., R. CARLIN:

The routine use of higher volumes of contrast material to improve intravenous urography.

Radiology 83 (1964) 405-413.

FRIESINGER, G.C., J. SCHAFFER, J.M. CRILEY, R.A. GAERTNER, R.S. ROSS:

Hemodynamic consequences of the injection of radiopaque material.

Circulation 31 (1965) 730-740.

FROMMHOLD, W.:

Die statistische Frequenz von Zwischenfällen bei der Verwendung jodierter intravenöser Kontrastmittel.

Röntgen-Bl. 21 (1968) 329-335.

FULTON, R.E., D.M. WITTEN, R.D. WAGONER:

Intravenous urography in renal insufficiency.

Amer.J.Roentgenol. 106 (1969) 623-634.

GARNETT, E.S., V. PARSONS, N. VEAL:

Measurement of glomerular filtration-rate in man using a ^{51}Cr /edetic-acid complex.

Lancet 1967/I, 818-819.

GEBERT, E., J. KOLLATH:

Infusionsurographie.

Med.Welt 1967/I, 1115-1119.

GLOXHUBER, C.:

Die tierexperimentelle Pharmakologie und Toxikologie von Nieren- und Gallenkontrastmitteln.

Röntgen-Bl. 18 (1965) 479-490.

GÖTZE, W.:

Infusionsurographie.

Med.Klin. 63 (1968) 1363-1366.

GUP, A.K., J.L. FISCHMAN, G. ALDRIDGE, J.U. SCHLEGEL:

The effect of drip infusion pyelography on renal function.

Amer.J.Roentgenol. 98 (1966) 102-106.

HANSCHKE, H.J., H.D. WULFF:

Die Infusionsurographie in der urologischen Diagnostik.

Intern.Praxis 9 (1969) 79-87.

HARRIS, J.H., J.H. HARRIS:

Infusion pyelography.

Amer.J.Roentgenol. 92 (1964) 1391-1396.

HARTLEY, W.:

Infusion urography.

Clin.Radiol. 17 (1966) 237-241.

HEATH, D.A., M.S. KNAPP, W.H. WALKER:

Comparison between inulin and ^{51}Cr -labelled edetic acid for the measurement of glomerular filtration-rate.

Lancet 1968/II, 1110-1112.

HEMMATI, A., D. ADLER:

Über den Einfluß der Kontrastmittelzusammensetzung auf die Nierenfunktion bei Infusionspyelographien.

Med.Welt 22 (1971) 1468-1470.

HERMS, H.-J., V. TAENZER:

Infusionsurographie: Methodische Variationen und ihre Bedeutung für die Ausscheidungskinetik.

Radiologe 7 (1967) 221-223.

HILAL, S.K.:

Hemodynamic changes associated with the intra-arterial injection of contrast media.

Radiology (1966) 615-633.

HOECHST (Firma):

Radiopharmaka (HOECHST"

Produktinformation 1972.

HOEY, G.L., R.D. RANDS, G. de la MATER, D.W. CHAPMAN, P.E. WIEGERT:

Synthesis of derivatives of isophthalamic acid as x-ray contrast agents.

J.med.Chem. 6 (1963) 24

z.n. R. BARKE: Röntgenkontrastmittel,

VEB Georg Thieme, Leipzig, 1970, S.29.

HOFERICHTER, J., R. LEUTSCHAF, G. STACHE, S. HOFERICHTER:

Die Auswirkungen wiederholter intraaortaler Kontrastmittelinjektionen auf die Nierendurchblutung.

Thoraxchirurgie 16 (1968) 14-20.

ISERI, L.T., M.A. KAPLAN, M.J. EVANS, E.D. NICKEL:

Effect of concentrated contrast media during angiography on plasma volume and plasma osmolality.

Amer.Heart J. 69 (1965) 154-158.

KLEIN, W., H.J. WICHMANN, W. HEROLD, P. HOLE, H. GEROFKE:

Zur Frage der Nierentoxizität der Infusions-Urographie.

Med.Mitt. (Schering) 28 (1967) 11-17.

KLUMAIR, J., S. WILLHELMER:

Die Infusionsurographie mit Iothalamat 35 %.

Wien.med.Wschr. 120 (1970) 927-930.

KNAPP, M.S., W.H.C. WALKER:

Brit.med.J. 1967/I, 836.

z.n. HEATH, D.A. et al.: Comparison between inulin and

^{51}Cr -labelled edetic acid for the measurement of glomerular filtration-rate.

Lancet 1968/II, 1110-1112.

KUNI, H., E.H. GRAUL:

^{51}Cr -EDTA: Grundsätzliches zur Einführung einer neuen Substanz zur nuklearmedizinischen Bestimmung der glomerulären Clearance.

Atompraxis 12 (1966) Direct information 12/66.

KUNI, H., E.H. GRAUL:

Clearanceuntersuchungen mit Radionukliden -

Praktikable Verbesserungen der Nierendiagnostik.

"G-I-T" Fachz.Lab., Sonderheft Mai 1967 a, 332-335.

KUNI, H., E.H. GRAUL:

Die Methode der Clearance-Untersuchung mit ^{51}Cr -EDTA im abfallenden Blutspiegel.

Atompraxis 13 (1967 b) 357-360.

LANGECKER, H., A. HARWART, K. JUNKMANN:

3,5-Diacetyl-amino-2,4,6-trijodbenzoesäure als Röntgenkontrastmittel.

Arch.exp.Path.Pharmakol. 222 (1954) 584-590.

LARSEN, A.A., C. MOORE, J. SPRAQUE, B. CLOKE, J. MOSS, J.O. HOPPE:

Iodinated 3,5-diaminobenzoic acid derivatives.

J.amer.chem.Soc. 78 (1956) 3210.

z.n. R. BARKE: Röntgenkontrastmittel,

VEB Georg Thieme, Leipzig, 1970, S.29.

LÉLEK, I.:

Die Rolle der Ischämie in der Pathogenese der post-angiographischen Nierenschädigungen.

Fortschr. Röntgenstr. 108 (1968) 612-624.

LÉLEK, I.:

Die Wirkung intravenös verabreichter Kontrastmittel auf die Niere.

Fortschr. Röntgenstr. 114 (1971a) 367-372.

LÉLEK, I.:

Untersuchung der akuten Nierenschädigung nach der Aortographie.

Fortschr. Röntgenstr. 114 (1971b) 790-797.

LENTZEN, W., W. FRIK, A. SCHIFFER:

Zur Frage der Überlegenheit der Infusionsurographie gegenüber der konventionellen Urographie.

Fortschr. Röntgenstr. 114 (1971) 396-406.

LINDHEIMER, W.:

Die Infusionsurographie als Methode zur Verbesserung der Darstellung der Nieren und ableitenden Harnwege.

Med. Klin. 63 (1968) 611-615.

MARX, F., H. GÜNTHER:

Zur Frage des Durstens vor der Urographie.

Fortschr. Röntgenstr. 110 (1969) 826-830.

MAURER, H.-J., N. HAHN:

Kreislaufreaktionen nach Injektion von Röntgenkontrastmitteln.

Z. Kreisl. Forsch. 56 (1967) 993-1002.

MAY, P., E. OBERHAUSEN, W. KIRSCH:

Die seitengetrennte Bestimmung des effektiven Nierenplasmastromes mit Radioisotopen.

Dtsch.med.Wschr. 96 (1971) 152-155.

MEANEY, T.F., E. BUONOCORE:

Contractions of the renal arteries during arteriography.

Radiology 86 (1966) 41-48.

MERTZ, D.P.:

Physiologische Grundlagen und methodische Voraussetzungen der renalen Clearance.

Güssinger Symposion, Güssingen 1968; HÜFER, R.:

"Nierenclearance", Nuklearmed. (HOECHST), 1969, 1-19.

METYS, A., A. HORNYCH, B. BURIÁNOVÁ:

Die Nierenfunktion nach abdomineller Aortographie mittels verschiedener trijodierter Kontrastmittel.

Fortschr.Röntgenstr. 115 (1971) 201-206.

MULLADY, T.F., K.G. WAKIM, J.C. HUNT, O.W. KINCAID:

Effects of diatrizoate sodium on kidney function in dogs.

J.amer.med.Ass. 184 (1964) 716-718.

NAGEL, R.:

Die Bedeutung des Infusionspyelogramms für die urologische Diagnostik.

Med.Mitt. (Schering) 27 (1966) 3-14.

NEAL, R.P., T.R. HOWELL, R.G. LESTER:

J.amer.med.Ass. 193 (1965) 1017

z.n. G. BALTZER et al.: Beeinflussung der Nierenfunktion durch die Infusionsurographie.

Urologe 11 (1971) 161-164.

OBERHAUSEN, E.:

Bestimmung der Nierenclearance mit dem Ganzkörperzähler.
Güssinger Symposium, Güssingen 1968; HÖFER, R.:
"Nierenclearance", Nuklearmed. (HOECHST), 1969, 111-120.

OBERHAUSEN, E.:

Clearance-Methoden mit radioaktiven Isotopen.
10.Jahrestagung der Ges.f.Nuclearmedizin, Freiburg 1972.

PEARSON, M.C., R. GILKES, J.H. HALL, J.E. BOULTBEE,
H.M. SAXTON:

Sodium or methylglucamine? A comparison of iothalamates
in urography.
Brit.J.Radiol. 44 (1971) 55-57.

PENDERGRASS, E.P., P.J. HODES, R.L. TONDREAU, C.C. POWELL,
E.D. BURDICK:

Further consideration of deaths and unfavorable sequelae
following the administration of contrast media in uro-
graphy in the United States.
Amer.J.Roentgenol. 74 (1955) 262-287.

PENDERGRASS, H.P., R.L. TONDREAU, E.P. PENDERGRASS,
D.C. RITCHIE, E.A. HILDRETH, S.I. ASKOVITZ:

Reactions associated with intravenous urography:
Historical and statistical review.
Radiology 71 (1958) 1-12.

PILLAY, K.G., P.C. ROBBINS, F.D. SCHWARTZ, R.M. KARK:
Acute renal failure following intravenous urography in
patient with long-standing diabetes mellitus and azotemia.
Radiology 96 (1970) 633-636.

PIXBERG, H.-U.:

Bestimmung des Glomerulusfiltrates bei fallendem
⁵¹Cr-EDTA-Plasmaspiegel.
Strahlentherapie 136 (1968) 700-704.

PIXBERG, H.-U., G. JUST:

Bestimmung des effektiven Nierenplasmastroms mit der ^{131}J -Hippursäure-Ganzkörperclearance.

Dtsch.med.Wschr. 96 (1971) 156-160.

REISNER, K., K.H. van de WEYER:

Die Leistungsfähigkeit der Nephrotomographie unter Kontrastmittelinfusionen.

Fortschr.Röntgenstr. 104 (1966) 289-306.

SCHEITHAUER, K.-H.:

Die Bedeutung des Infusionsurogrammes in der Begutachtung.

Münch.med.Wschr. 110 (1968) 1567-1572.

SCHENCKER, B.:

Drip infusion pyelography.

Radiology 83 (1964) 12-21.

SCHENCKER, B.:

Further experience with drip infusion pyelography.

Radiology 87 (1966) 304-308.

SCHERING (Firma):

Urovison: Dünflüssiges Röntgenkontrastmittel für die Urographie.

Schering-Information 5. Aufl. (1969).

SCHERMULY, W.:

Die heterotope Ausscheidung von Nierenkontrastmitteln.

Fortschr.Röntgenstr. 89 (1958) 220-227.

SCHIMMERL, G.:

Infusionsurographie.

Fortschr.Röntgenstr. 104 (1966) 306-313.

SCHLUNGBAUM, W.:

Verteilung, Ausscheidung und Resorption nierengängiger,
mit ^{131}J markierter Röntgenkontrastmittel.

Fortschr.Röntgenstr. 96 (1962) 795-806.

SCHMIEDT, E.:

Zur Technik der Infusionsurographie.

Urologe 5 (1966) 113-117.

SCHNEIDER, R.:

Die Infusionsurographie.

Dtsch.med.Wschr. 91 (1966) 1842-1843.

SCHOEN, D.:

Über die Gefahren bei der intravasalen Anwendung jod-
haltiger Kontrastmittel (I).

Med.Welt 1962/I, 144-151.

SCHOEN, D.:

Über die Gefahren bei der intravasalen Anwendung jod-
haltiger Kontrastmittel (II).

Med.Welt 1962/I, 200-209.

SCHREIBER, M.H., A.R. REMMERS, H.E. SARLES, G.H. SMITH:

The normal pyelogram urea washout test.

Amer.J.Roentgenol. 98 (1966) 88-95.

SCHWAMBORN, G., K.M. BAUER:

Die Infusionsurographie.

Med.Welt 1965/II, 2477-2479.

SCHWARTZ, W.B., A. HURWITT, A. ETTINGER:

Intravenous urography in the patient with renal
insufficiency.

New Engl.J.Med. 269 (1963) 277-283.

SCOTT, W.C.:

Infusion pyelography in perspective.

Clin.Radiol. 19 (1968) 83-89.

SENDEL, A.:

Infusionspyelographie.

Fortschr.Röntgenstr. 103 (1965) 3-10.

SHEHADI, W.H.:

Clinical problems and toxicity of contrast agents.

Amer.J.Roentgenol. 97 (1966) 762-771.

SIGGERS, R.L.:

Early physiologic nephro-urography as a test of kidney function.

Radiology 77 (1961) 452-456.

SOMMERKAMP, H., H. SCHNICH:

Vergleichende Untersuchungen über die renale Kontrastmittelausscheidung bei der Infusionsurographie.

Urol.int. 21 (1966) 489-499.

SPECK, B.:

Determination of renal clearance with radioactive diatrizoate, EDTA and o-I-hippuric acid using the single injection technique.

Helv.med.Acta 34 (1969) 486-497.

SQUIRE, L.F., J.U. SCHLEGEL:

Pyelography in renal disease with hypertension.

Radiology 73 (1959) 849-864.

STACY, B.D., G.D. THORNBURN:

Chromium-51 ethylenediaminetetraacetate for estimation of glomerular filtration rate.

Science 152 (1966) 1076-1077.

STAMP, T.C.B.:

^{51}Cr -edetic acid clearance and G.F.R.

Lancet 1968/II, 1348.

SUNDER, G.S., R.D. GARDNER:

Drip infusion pyelography in patients with renal failure.

Brit.J.Urol. 43 (1971) 540-545.

TAENZER, V., H.J. HERMS:

Kontrastmittelelimination bei Niereninsuffizienz.

Radiologe 9 (1969) 367-371.

TESKE, H.-J., H. SACK:

Das primäre Infusionsurogramm.

Münch.med.Wschr. 111 (1969) 2095-2098.

TÖLLE, K.-H.:

Technik der Großdosis-Urographie mit Iothalamaten.

Münch.med.Wschr. 110 (1968) 3029-3037.

TRUSS, F., G. VARDAKIS:

Betrachtungen zur Infusionsurographie.

Med.Welt 18 (1967) 1238-1244.

UTHGENANNT, H., L. HESSE, W. FÖRSTER:

Die nuklearmedizinische Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate mit ^{51}Cr -EDTA.

Fortschr.Röntgenstr. 109 (1968) 360-365.

VERNEY, E.B.:

Absorption and excretion of water.

Lancet 1946/II, 781-783

z.n. W. SIEGENTHALER: Klinische Pathophysiologie,

Georg Thieme, Stuttgart, 1970, S.184.

VOEGELI, E., W.A. FUCHS:

Die Urographie bei Niereninsuffizienz.

Act.urol. 1 (1970) 101-107.

VÖGELI, B., H. RIEDWYL, A. DONATH, O. OETLIKER:

Comparison of glomerular filtration rate and effective renal plasma flow determinations obtained by a single injection technique and by means of a standard clearance technique in children.

Acta paediat.scand. 60 (1971) 528-532.

VORBURGER, C., H. RIEDWYL, F. REUBI:

Vergleichende Studien zwischen den renalen Clerances von $\text{Na-Cr}_2\text{Cr}^{51}$ -äthylendiamintetraacetat, Inulin und Natriumthiosulfat beim Menschen.

Klin.Wschr. 47 (1969) 415-420.

van WAES, P.F.G.M.:

High-dose Urography in oliguric and anuric patients.

Habilitationsschrift Utrecht 1972.

WALLINGFORD, V.H.:

3-Carboxylix-acylamino-2,4,6-trijodobenzoic acids and the ethyl ester and nontoxic salts.

US Patent 2 (1952) 611, 786

z.n. R. BARKE: Röntgenkontrastmittel,

VEB Georg Thieme, Leipzig, 1970, S.28.

WENDTH, A.J.:

Drip infusion pyelography.

Amer.J.Roentgenol. 95 (1965) 269-282.

WHITESEL, J.A., E. HELLER:

Intensification of the excretory urogram by continuous infusion of contrast material.

J.Urol. 92 (1964) 224-229.

WINCHELL, F., J. ARATA:

Unpublished data

z.n. SCHENCKER, B.: Drip infusion pyelography.

Radiology 83 (1964) 12-21.

WITT, H., H. BÜRGER:

Der Wert der Diuresepyelographie.

Fortschr.Röntgenstr. 105 (1966) 819-825.

WOLFROMM, R., A. DEHOUE, F. DEGAND, E. WATTEZ, R. LANGE,
A. CREHALET:

Les accidents graves par injection intraveineuse de
substances iodées pour urographie.

J.Radiol.Electrol. 47 (1966) 346-357.

Dem Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Marburg, Herrn Prof. Dr. G.A. Martini, möchte ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes in der Klinik und im Labor danken. Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. G. Baltzer für das Thema und die ständige Beratung bei der Bearbeitung. Herrn Prof. Dr. E.H. Graul und Herrn Prof. Dr. H. Kuni danke ich für die Beratung bei den Clearanceberechnungen und für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes im Isotopenlabor. Danken möchte ich auch Frau Benkner und Frl. Breuer für die Hilfe bei den Laborbestimmungen.

Lebenslauf

Erwin Köthe geb. am 14.7.1945
in Sundhausen/Kreis Nordhausen
Eltern: Alfred Köthe, Kaufmann

Gerda Köthe, Hausfrau

1954 Flucht aus der DDR und Übersiedlung nach Herzberg
am Harz

1965 Umzug nach Wehrda bei Marburg

1967 Heirat mit Ulla Gudrun Rögener

1967 und 1970 Geburt einer Tochter und eines Sohnes

1971 Umzug nach 34 Göttingen, Auf der Lieth 30

Bildungsweg:

1952 Einschulung in die Volksschule Sundhausen

1954 Nicolai-Volksschule Herzberg am Harz

1956 Ernst-Moritz-Arndt-Gymnasium Herzberg am Harz

1965 Abitur

Immatrikulation an der Philipps-Universität Marburg

1966 Vorphysikum in Marburg

1968 Physikum in Marburg

1971 Ärztliche Prüfung in Marburg

Medizinalassistent an der Medizinischen und Chirurgischen
Universitätsklinik Göttingen

1972 Assistent im SFB 89, Kardiologie in der Abteilung
für Nephrologie an der Medizinischen Universitäts-
klinik Göttingen

1973 Planstelle als Assistent der Medizinischen Univer-
sitätsklinik Göttingen.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Herren
Professoren und Dozenten:

Beckmann, Berendes, Blum, Bommer, Buchholz, Dimroth,
Dölle, Exner, Friedrich, Gedigk, Graul, Hamelmann, Hamm,
Hardewig, Hensel, Henssen, Heuser, Hildebrandt, Hort,
Hupe, Jacob, Kamke, Karlson, Koransky, Korb, Kreutz,
Linneweh, Mahr, Mann, Martini, Mattes, Milbradt, Nocke,
Petry, Pots, Rodeck, Rodenhäuser, Rohen, Schermuly,
Schleyer, Schlosser, Schmid, Schmitz-Moormann, Schwaiger,
Seidel, Siegert, Solcher, Staib, Straub, Streicher, Vogt,
Voss, Walcher, Wendt, Witzel, Zilliken.

These conditions occur in the early stages of the disease. The first stage is characterized by a general malaise, loss of appetite, and a feeling of weakness. The second stage is characterized by a more pronounced weakness, and the third stage is characterized by a more pronounced weakness, and the fourth stage is characterized by a more pronounced weakness.

The fifth stage is characterized by a more pronounced weakness, and the sixth stage is characterized by a more pronounced weakness, and the seventh stage is characterized by a more pronounced weakness, and the eighth stage is characterized by a more pronounced weakness.

The ninth stage is characterized by a more pronounced weakness, and the tenth stage is characterized by a more pronounced weakness, and the eleventh stage is characterized by a more pronounced weakness, and the twelfth stage is characterized by a more pronounced weakness.

The thirteenth stage is characterized by a more pronounced weakness, and the fourteenth stage is characterized by a more pronounced weakness, and the fifteenth stage is characterized by a more pronounced weakness, and the sixteenth stage is characterized by a more pronounced weakness.

The seventeenth stage is characterized by a more pronounced weakness, and the eighteenth stage is characterized by a more pronounced weakness, and the nineteenth stage is characterized by a more pronounced weakness, and the twentieth stage is characterized by a more pronounced weakness.

